

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Е.М. Білецька, Н.М. Онул

**СЕЛЕН У ДОВКІЛЛІ:
ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ
ПРОБЛЕМИ**

Дніпропетровськ - 2013

УДК 546.23:504:613.1:616-036

ББК

Рекомендовано до друку як монографію рішенням Вченої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
протокол № 9 від 28 березня 2013 р.

Рецензенти:

Шандала М.Г. – доктор медичних наук, професор, академік РАМН, Головний науковий співробітник ФБУН НДІ Дезінфектології Роспотребнагляду, Заслужений діяч науки Української РСР, Заслужений професор Першого МДМУ ім. І.М.Сеченова

Шафран Л.М. – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, перший заступник директора і завідувачий відділом гігієни та токсикології Українського НДІ медицини транспорту

Білецька Е.М., Онул Н.М. Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми: Монографія. – Дніпропетровськ: ..., 2013. – 292 с.

ISBN

Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми : [монографія] / Е. М. Білецька, Н. М. Онул; ДУ "Дніпропетр. мед. акад. М-ва охорони здоров'я України". - Д. : Акцент, 2013. - 291 с. - Бібліогр.: с. 251-291 - укр.

У монографії вперше в Україні проведено детальний аналіз даних вітчизняної і зарубіжної наукової літератури та результатів власних досліджень авторів з різних аспектів хімії, біохімії, екології, клінічної та експериментальної токсикології одного з найбільш суперечливих та маловивчених мікроелементів – селену. Авторами зроблено спробу доповнити та розширити існуючі дані щодо механізму розвитку селенового дефіциту у людини, яка мешкає в умовах техногенного забруднення навколишнього середовища. Особливо ретельно представлені дані вмісту селену в об'єктах довкілля та організмі людини, його впливу на здоров'я населення одного з найбільших промислових регіонів України – Дніпропетровської області. Багато уваги приділено розробці превентивних заходів щодо раціоналізації харчування та оптимізації мікроелементного, зокрема селенового статусу населення.

Призначена для широкого кола фахівців (наукових співробітників, лікарів профілактичного та клінічного профілів, екологів, біологів, хіміків, викладачів ВНЗ, аспірантів, студентів) і всіх тих, хто цікавиться питанням раціонального харчування, мікроелементозами та їх наслідками для здоров'я.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Розділ 1. ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВМІСТУ СЕЛЕНУ В ОБ'ЄКТАХ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	8
Розділ 2. ХАРЧОВІ ПРОДУКТИ – ОСНОВНЕ ДЖЕРЕЛО НАДХОДЖЕННЯ СЕЛЕНУ ДО ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ	34
Розділ 3. МЕТАБОЛІЗМ СЕЛЕНУ: ВСМОКТУВАННЯ, БІОДОСТУПНІСТЬ ТА РОЗПОДІЛ В ОРГАНІЗМІ	56
Розділ 4. СЕЛЕНОВИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ	79
Розділ 5. СЕЛЕН ТА СЕЛЕНОПРОТЕЇНИ. ЇХ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ	105
Розділ 6. ДЕФІЦИТ ТА ТОКСИЧНІСТЬ СЕЛЕНУ І ЙОГО СПОЛУК	171
Розділ 7. СЕЛЕН ТА ВАЖКІ МЕТАЛИ	194
Розділ 8. ЗАХОДИ ЩОДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ СЕЛЕНДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ У НАСЕЛЕННЯ	220
ВИСНОВОК	249
ЛІТЕРАТУРА	251

ВСТУП

Розмірковуючи над проблемою мікроелементозів, їх значенням у підтримці здоров'я людини, вважаємо за доцільне розпочати із загальнотеоретичних постулатів світобудови Всесвіту взагалі. Ці роздуми можна викласти у декількох простих узагальненнях, а саме:

- вся матерія Всесвіту, і жива, і нежива, у першому наближенні побудована з простих хімічних елементів;
- і органічні, і неорганічні сполуки – це похідні хімічної еволюції життя, яке слід було б назвати, перефразуючи відомий діалектичний вислів, як форму існування не білкових тіл, а хімічних елементів у різних комбінаціях;
- для багатьох з них притаманні дивовижні властивості регулювання активного існування живих організмів.

Отже, хімічні елементи визначають і структуру, і функціональний стан живої матерії. Чітко визначена традиційна класифікація хімічних елементів за кількісною ознакою В.І. Вернадського розподіляє їх на макро- та мікроелементи. Останній групі елементів у цей час приділяється багато уваги з боку вчених, лікарів та фахівців різних галузей. Увага науковців до ролі мікроелементів не випадкова, зважаючи на вузький біологічно активний діапазон їх впливу на морфофункціональний стан живих істот.

Узагальнення відомих на сьогодні наукових даних свідчить, що пластична роль хімічних елементів в організмі притаманна головним чином макроелементам – Na, K, Mg, та Ca, які становлять 99% усіх металів в організмі. Разом з тим органічні сполуки – білки, жири та вуглеводи побудовані головним чином з O₂, N₂, H та C. Практично кожний хімічний елемент має фізіологічне значення для живого організму, оскільки в його структурі виявлено більшість відомих хімічних елементів. Слід підкреслити, що головну масу тіла людини складають елементи, які утворюють у біосфері легкорухомі сполуки (гази, розчинні солі).

У процесі життєдіяльності організм вибірково накопичує одні хімічні елементи, елімінує інші, незалежно від їх вмісту у навколишньому середовищі. Однак закономірності подібних процесів вивчені ще недостатньо.

Біосфера нашої планети як біологічно активна оболонка, інтенсивність якої визначається геохімічним фактором середовища існування, включаючи вміст есенціальних речовин: макро-, мікро- та ультрамікроелементів тощо у провідних життєвозначущих середовищах – воді та їжі. Ці сполуки неорганічного походження є специфічними регуляторами більшості органічних

процесів, які відбуваються в організмі, їх спрямованості, інтенсивності, фізіологічної значущості тощо. Так, навіть незначний надлишок або недостатність мікроелементів у раціоні людини індукує напруженість адаптаційних механізмів, впливає на резистентність організму, змінює перебіг хвороб, трансформуючи їх у нові атипові форми.

Головним джерелом міnorних речовин для організму є харчовий раціон, питома вага якого становить 60-99 % від сумарного надходження. Тому до аліментарного фактора, як здоров'яформуючого чинника, увага з боку фахівців клінічної та профілактичної медицини є цілком зрозумілою.

Причин тому достатньо, головною з яких, на наш погляд, є радикальні зміни формули харчування людини ХХІ століття, особливо в економічно розвинутих країнах. Окрім цього, слід додати динамічні зміни способу життя, погіршення соціально-економічних та екологічних умов середовища існування, а також серйозні зміни у фактичному харчуванні населення, як головних чинників погіршення здоров'я сучасної людини.

Системні епідеміологічні дослідження, проведені в Україні, Росії та інших країнах, виявили дві негативні тенденції харчування населення: по-перше, встановлено низький рівень енерговитрат людини, а по-друге, констатовані такі порушення харчового статусу, які детермінують погіршення здоров'я та сприяють розвитку серцево-судинних, онкологічних, ендокринних захворювань тощо.

Протягом останніх десятиліть в Україні спостерігається стійке порушення структури харчування населення [178]. Наукові дані свідчать про різке зниження споживання біологічно цінних продуктів: м'яса та м'ясопродуктів – на 56%, молока та молочних продуктів – на 45%, яєць – на 35,7%, риби та рибних продуктів – на 48,6%, фруктів та ягід – на 47,3%, олії – на 19% (при одночасному стабільно високому рівні споживання хлібопродуктів, тваринного жиру, зернобобових продуктів).

У населення внаслідок дефіциту в харчовому раціоні вітамінів, особливо антиоксидантного ряду (А, Е, С), макро- і мікроелементів (J, Са, Со, Сu, Мо, Zn, Se тощо) сформувався так званий прихований голод. Дефіцит тваринного білка, вітамінів, макро- і мікроелементів став масовим, постійно діючим негативним чинником, який характеризує харчування населення як нераціональне, полідефіцитне, розбалансоване, оскільки призводить до розвитку і різкого зростання хронічних неінфекційних захворювань. Належить підкреслити, що наведені порушення структури харчування супроводжуються проблемою надлишкового харчового статусу та ожиріння, яке виявлено у 50% населення нашої країни.

В окреслених негативних аспектах харчування сучасної людини дефіцит мікронутрієнтів та вітамінів визнаний проблемою світового рівня. Це явище характерне для всіх країн Африки, Америки, Європи та Азії. За визначенням експертів ВООЗ, дефіцит мікронутрієнтів є головною кризою в харчуванні населення Землі ХХ століття [280].

Потенційним цю проблему чинником є зміна моделі харчування сучасної людини. Так, в останні десятиріччя більшість населення країн Європейського регіону, серед них і України, у своєму раціоні почали вживати переважно продукти промислового виробництва, в яких внаслідок технологічної переробки натуральної харчової сировини значно зменшується кількість мікронутрієнтів [150, 188]. Це відбувається за рахунок того, що навіть у натуральній сировині склад вітамінів і мінеральних речовин зменшується внаслідок використання в землеробстві інтенсивних технологій виробництва.

Все частіше дорослі й діти харчуються не в домашніх умовах, а вживають їжу за системою «fast-food», яка містить більше калорій, цукру, жирів, але їй бракує мінеральних речовин і вітамінів [49]. Швидке розповсюдження в Україні висококалорійних, але низькохарчових продуктів, т.з. «їжа-сміття» (drank-food), негативно позначається на забезпеченні населення мікронутрієнтами. Намагання виробників здешевити свою продукцію за рахунок не харчових компонентів (харчових добавок) суттєво погіршує мікронутрієнтний склад харчових продуктів.

Таким чином, за думкою А.М. Сердюка [124], система харчування сучасної людини, процеси глобалізації, які відбуваються у сфері забезпечення населення продуктами харчування, перетворення в умовах економічної кризи якості харчових продуктів на категорію суто економічну, створюють серйозні проблеми в харчуванні населення.

Окресливши актуальність проблеми мікроелементного забезпечення організму людини, ми пропонуємо читачам узагальнення власних 20-ти річних досліджень у векторі світових наукових здобутків, які присвячені одному із загадкових та маловивчених мікроелементів – селену, відносно якого виникає більше питань ніж відповідей.

У монографії вперше в Україні зроблено спробу доповнити та розширити існуючі дані щодо механізму розвитку селенового дефіциту у людини, яка мешкає в умовах техногенного забруднення навколишнього середовища. Особливо ретельно представлені дані вмісту селену в об'єктах довкілля найбільшого промислового регіону України – Дніпропетровської області, а також виконано гігієнічне картографування розподілення селену у поверхневих та підземних водах. Представлені дані по вмісту цього мікроелемента в місцевих продуктах харчування, розрахункам його добового

надходження з харчовими раціонами, оцінений селеновий статус населення залежно від віку, статі та території проживання, в епідеміологічному аналізі встановлені певні закономірності взаємозв'язку селенового статусу із захворюваністю населення. Багато уваги приділено розробці превентивних заходів щодо раціоналізації харчування та оптимізації мікроелементного, зокрема селенового статусу населення з урахування специфіки промислово розвинутого та техногенно напруженого регіону.

Автори добре розуміють, що далеко не всі аспекти цієї проблеми вдалося висвітлити з однаковою повнотою. Зважаючи на значну складність проблеми селенового дефіциту, автори повною мірою усвідомлюють, що певні недоліки й упущення при подібному обсязі роботи цілком можливі. Тому за всі критичні зауваження ми заздалегідь вдячні.

На закінчення вважаємо своїм приємним обов'язком висловити глибоку подяку Президенту АМН України, академіку А.М. Сердюку за підтримку ідеї, академіку АМН України Г.В. Дзяку за слушні пропозиції та допомогу у дослідженнях, а також установам: Дніпропетровській обласній санітарно-епідемічній станції, санітарно-епідеміологічній станції м. Дніпропетровська та КП «ПівденУкрГеологія», які сприяли завершенню цієї багаторічної праці.

Розділ 1

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВМІСТУ СЕЛЕНУ В ОБ'ЄКТАХ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Селен, мабуть, один із найзагадковіших та найбільш суперечливих мікроелементів. Адже довгий час він вважався виключно «отруйним і некорисним розсіяним елементом», як його охарактеризував відкривач Йенс Якоб Берцеліус – видатний шведський хімік (рис. 1.1). Саме йому, у співпраці з Юханом Готлібом Ганом, належить честь відкриття мікроелемента у 1817 році при дослідженні червоно-бурого осаду, що утворювався при виробництві сірчаної кислоти з двоокису сірки. Селен був названий так на честь богині Місяця (у перекладі з грецької мови $\sigma\epsilon\lambda\eta\eta$ - Селена). Я.Берцеліус дав таку назву, керуючись схожістю цього елемента з телуром (грецькою мовою - Земля) [35, 147].



Рис. 1.1. Йенс Якоб Берцеліус (1779-1848) - видатний шведський хімік

Збереглась розповідь самого Я.Берцеліуса про відкриття селену [147]: «Я досліджував у співдружності з Готлібом Ганом метод, який застосовують для виробництва сірчаної кислоти в Гріпсхольмі. Ми виявили в сірчаній кислоті осад, частково червоний, частково світло-коричневий. Цей осад, опробований

за допомогою паяльної трубки, видавав слабкий редечний запах і утворював свинцевий колір. Згідно з Клапротом, такий запах свідчить про наявність телуру. Ган відзначив при цьому, що на руднику в Фалюні, де видобувається сірка, необхідна для виробництва кислоти, також відчувається подібний запах, який вказує на наявність телуру. Цікавість, викликана надією виявити в цьому коричневному осаді новий рідкісний метал, змусила мене досліджувати осад. Вирішивши відокремити телур, я не зміг, однак, відкрити в осаді ніякого телуру. Тоді я зібрав усе, що утворилося при отриманні сірчаної кислоти шляхом спалювання фалюньської сірки за кілька місяців, і піддав отриманий у великій кількості осад ґрунтовному дослідженню. Я знайшов, що маса (тобто осад) містить до цього часу невідомий метал, дуже схожий за своїми властивостями на телур. Відповідно до цієї аналогії я назвав нове тіло селеном (Selenium) від грецького (Місяць), оскільки телур названий за іменем Tellus - нашої планети».

З часу відкриття і до середини XX століття цілі покоління вчених у своїх дослідженнях орієнтувалися лише на наявність токсичних властивостей селену. Вперше таке уявлення було поставлено під сумнів роботою американських вчених у 1957 році, які довели, що в мікродозах селен запобігає виникненню множинних аліментарних некрозів у щурів, яких утримували на напівсинтетичному раціоні з контрольованим надходженням цистину і вітаміну Е [195]. На теренах нашої держави піонером дослідження цього мікроелемента був Б.П. Сучков, який у своїх численних дослідженнях вперше визначив особливості геохімічного розподілу мікроелемента та здійснив його комплексну гігієнічну оцінку на території України [193].

Упродовж XIX-XX століть ретельні дослідження науковців довели особливість місця селену - 34-го елемента у періодичній системі Д.І.Менделєєва, яка пояснила незвичайність його фізико-хімічних властивостей, але поставила нові питання до селену як мікроелемента [44, 114, 231, 327, 401, 497].

Селен – елемент 6 групи, 4 періоду, 5 ряду періодичної системи, перший представник підгрупи селену. Це типовий халькоген та неметал, який за своєю хімічною поведінкою подібний до сірки та телуру (табл. 1.1) [174]. З даних таблиці видно, що селен та телур є повними електронними аналогами, що й визначає їх подібні хімічні властивості. У той же час, повна електронна аналогія між селеном та сіркою спостерігається лише в низьких та нульовій ступенях окиснення. Крім того, селен та сірка мають практично однакові розміри іонних радіусів, що зумовлює близькість їх біологічних властивостей.

Для цього мікроелемента характерні п'ять ступенів окиснення: -2, 0, +2, +4, +6, які й зумовлюють його хімічні та біологічні властивості в тих чи інших

сполуках. У природі відомо 17 ізотопів селену з масовими числами від 70 до 87, з яких 6 є стабільними - 74, 76, 77, 78, 80 та 82. Серед численних радіоактивних ізотопів цього елемента практичне значення (як радіоізотопний індикатор) має селен-75 з періодом напіврозпаду 121 день [104, 147].

Таблиця 1.1

Фізико-хімічні характеристики трьох елементів VI-A групи

Фізико-хімічні параметри	Сірка	Селен	Телур
Вміст у земній корі, мас. долі, %	$5 \cdot 10^{-2}$	$6 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$
Електронна конфігурація	Ne $3s^2 3p^4$	Ar $3d^{10} 4s^2 p^4$	Kr $4d^{10} 5s^2 5p^4$
Атомний радіус, нм	0,102	0,116	0,135
Іонний радіус, нм	0,184	0,198	0,221
Відносна електровід'ємність	2,6	2,4	2,1
Сумарний потенціал іонізації	276,34	256,55	245,81
Температура плавлення, ° С	118,9	220,4	452,0
Температура кипіння, ° С	444,6	684,8	1087,0
$E^\circ (E^\circ/E^{-2})$	-0,48	-0,92	-1,143

Селен - це темно-сіра з коричневим відтінком речовина, яка існує у вигляді низки поліморфних модифікацій. При звичайній температурі стабільним є кристалічний гексагональний «сірий» або так званий «металічний» селен. Його елементарну решітку можна представити як дещо деформований куб (рис. 1.2). Зазвичай, при правильній кубічній будові суміжні атоми віддалені одне від одного на однакову відстань. У кристалічній решітці селену всі його атоми ніби нанизані на спіралеподібні ланцюжки, і відстані між сусідніми атомами одного ланцюга приблизно в півтора рази менші ніж відстані між ланцюгами, що й зумовлює деформацію куба.

Хімічна формула елемента: Se. Молекулярна маса – 78,96. Температура плавлення - 217°C, температура кипіння - 684,8-688°C, щільність - 4,79 г/см³. Цей мікроелемент має діамагнітні властивості і є типовим напівпровідником. При звичайній температурі селен хімічно стабільний, кисень та вода не взаємодіють з ним. Селен стійкий до впливу соляної та розведеної сірчаної кислот, але добре розчиняється в концентрованій азотній кислоті [104, 175].

Елементарний селен (будь-яка модифікація) - це гомоланцюговий неорганічний полімер. Термодинамічно стійкий сірий селен - це полімер з гвинтоподібними макромолекулами, укладеними паралельно. У ланцюгах

атоми зв'язані ковалентно, а молекули-ланцюги об'єднані молекулярними силами й частково - металевим зв'язком. Навіть розплавлений або розчинений селен «не ділиться» на окремі атоми. При плавленні селену утворюється рідина, що складається з ланцюгів і замкнутих кілець. Є восьмичленні Se_8 кільця, є і більш численні «об'єднання». Спроби визначити молекулярну масу селену, розчиненого в сірковуглеці, дали цифру 631,68. Це означає, що і в такому випадку селен існує у вигляді молекул, що складаються з восьми атомів [147].

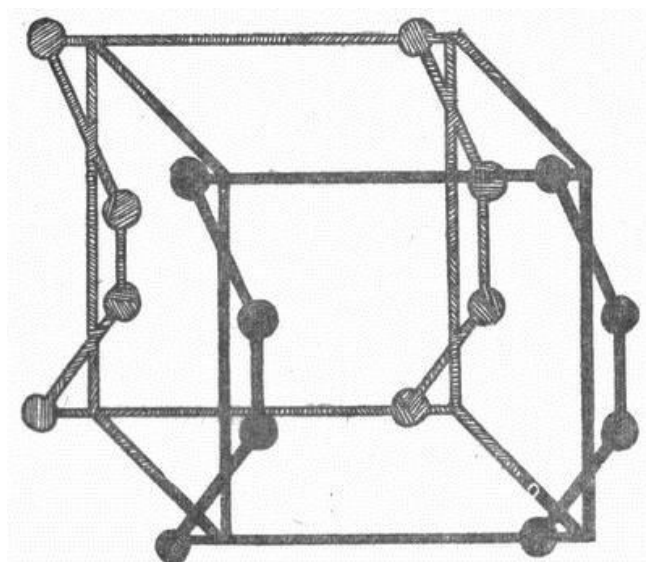


Рис. 1.2. Елементарна решітка сірого кристалічного селену

Газоподібний селен існує у вигляді розрізнених атомів тільки при температурі вище ніж 1500°C , а при більш низьких температурах селенові пари складаються з двох-, шести- і восьмичленних «об'єднань». При температурі нижче ніж 900°C переважають молекули складу Se_6 , вище 1000°C - Se_2 .

Що ж до червоного аморфного селену, то він - теж полімер ланцюгової будови, проте маловпорядкованої структури. У температурному інтервалі $70-90^{\circ}\text{C}$ він набуває каучукоподібних властивостей і переходить у високоеластичний стан [104]. Стосовно ще однієї модифікації – моноклінного селену, то його структура більш впорядкована порівняно зі структурою аморфного червоного селену, хоча поступається кристалічному сірому [147].

За хімічною поведінкою селен, як вже зазначалось, є типовим неметалом [71, 174]. Елементний селен хімічно дуже активний. Він горить у кисні з утворенням двоокису селену - SeO_2 , який є кристалічною речовиною, добре розчинною у воді. У реакції з фтором, хлором та бромом на холоді утворюються відповідні галогеніди. При температурі $350-400^{\circ}\text{C}$ мікроелемент взаємодіє з воднем, утворюючи селеноводень. З більшістю металів за помірних

температур селен утворює селеніди. З розведеними кислотами – окисниками селен не реагує, у той час як концентрована азотна кислота повільно його окиснює до селенистої кислоти - HSeO_3 , яка за своїми властивостями майже не поступається сірчаній кислоті. Селенисту кислоту можна отримати і при повільному окисненні сірого селену при температурі $160\text{ }^\circ\text{C}$. При кип'ятінні у водних розчинах лугів селен диспропорціонує відповідно до такої реакції:



При дії на селеніди металів водою чи розведеними кислотами отримують селеноводень, якому притаманний неприємний запах, та який є більш токсичною сполукою, ніж його сірчаній аналог H_2S . Селеноводень є ендотермічною сполукою, тому при незначному нагріванні розкладається на вихідні компоненти.

Селен – халькофільний елемент. Як відомо, халькофільні елементи відносно рідкісні у ґрунті, проте легко добуваються у промислових масштабах, оскільки накопичуються в легкодоступних сульфідних відкладеннях [24].

До основних промислових джерел, що виділяють селен у докілья, слід віднести процеси видобування, збагачення, виплавку й очищення сполук міді, свинцю, цинку, урану, виготовлення кольорового скла, червоних пігментів для кераміки та емалей, напівпровідників та роботу з копіювальною технікою [44, 68, 172]. Процес добування міді із сульфідних та окиснених мідних руд супроводжується виділенням в атмосферу значної кількості дрібнодисперсного пилу, що містить селен. Селен може також надходити у повітря при обробці анодних шлаків, які утворюються в результаті електролітичного рафінування чорної міді. Вміст селену в атмосферному повітрі в районі мідьелектролітичних заводів сягає: на території заводів - $0,4\text{--}0,5\text{ мкг/м}^3$, у радіусі $0,5\text{--}2,0\text{ км}$ - $0,07\text{--}0,36\text{ мкг/м}^3$ [175].

Сірий кристалічний селен, оскільки є поганим провідником, широко використовується в фотоелементах, у металічних випрямовувачах, у металургії для утворення дрібнозернистої структури сталі [44], а також у копіювальній техніці, оптиці [71]. Селен та його сполуки використовують і в органічній хімії - для гідрогенізації ароматичних сполук, як окисник і каталізатор в органічному синтезі. На основі мікроелемента отримано ряд селенвмісних гетероциклічних сполук. Сульфід селену, наприклад, додають у невеликій кількості до шампунів, як засіб проти лупи. Він також входить до складу ряду лікарських препаратів та вітамінів [174].

Ґрунт. Перш ніж зрозуміти значення мікроелементів у навколишньому середовищі, слід проаналізувати головні джерела та механізми їх розподілу в

земній корі, які ретельно досліджені та детально описані у книзі «Химия окружающей среды» під редакцією Дж. О.М. Бокриса [24]. Відомі два процеси міграції мікроелементів у природі. По-перше, гіпогенна міграція елементів у початковий період утворення земної кори, коли кристалізувалась рідка магма і елементи розподілялись серед гірських порід у певному співвідношенні. По-друге, супергенна міграція, коли після вистигання гірських порід у результаті впливу атмосферних процесів елементи розподілялись у вже сформованому навколишньому середовищі.

Гіпогенна міграція відбувається в глибинах Землі за умов високих температур і тиску. Головні складові земної кори утворюють у таких умовах різноманітні мінерали. Міграція та перенос елементів у первинному навколишньому середовищі відомі як процеси їх початкового розсіювання. При цьому елементи концентруються в певних геологічних формаціях, що призводить до утворення руд.

З точки зору геохімії, елементи за їх локалізацією можна класифікувати на три групи (табл. 1.2) [24]: сидерофільні елементи, які концентруються в залізному осаді та в залізо-нікелевому ядрі; халькофільні елементи, які концентруються в сульфідному осаді, та літофільні елементи.

Таблиця 1.2

Геохімічна класифікація хімічних елементів

Геохімічна група елементів	Хімічні елементи
Сидерофільні	залізо, нікель, хром, кобальт та платинові метали
Халькофільні	сурма, миш'як, кадмій, мідь, свинець, ртуть, срібло, цинк та селен
Літофільні	лужні метали, магній, кальцій, хром та ванадій

Супергенна міграція при вторинному розсіюванні в навколишньому середовищі відіграє важливу роль при розподілі елементів у ґрунтах та відбувається за умов низьких температур і тиску. На їх рухливість істотно впливає низка факторів, у тому числі рН та стійкість мінералів, яким властиве руйнування, що може бути викликане механічними, фізичними, хімічними та біологічними чинниками.

Для оцінки рухливості хімічних елементів А.І. Perelman [406] увів

фактор, відомий як коефіцієнт водної міграції K_x , який характеризує рухливість певного елемента у воді:

$$K_x = \frac{100 m}{ea}, \quad (1.1)$$

де: m – вміст елемента у природних водах, млн^{-1} ;

e – його вміст у гірських породах, %;

a – вміст мінералів у воді, %.

У таблиці 1.3 наведена характеристика ступеня відносної рухливості елементів у супергенному навколишньому середовищі [24], а також її залежність для деяких елементів від рН (особливо групи кобальта, міді, ртуті, нікеля, срібла та урану). Групі молібдену, селену, урану та ванадію притаманна висока рухливість, якщо вказані елементи присутні у вигляді окисів, оскільки для них вона найбільша у найвищому окисненому стані.

Таблиця 1.3

**Відносна рухливість елементів у супергенному
навколишньому середовищі**

Відносна рухливість	Навколишнє середовище			
	окислююче	кисле	нейтральне або лужне	відновлене
Дуже висока	Cl, I, B, Br	Cl, I, B, Br	Cl, I, B, Br, Mo, V	Cl, I, Br
Висока	Mo, V, Be, P, Ca, Se	Mo, V, Be, P, Ca, Mn, Cu, Co, Na, Se	Ca, Mn	Ca, Mn, Pb
Середня	Cu, Co, Na, Au, Al, Cl	Hg, Au, Al, Ca	Au, Ca	
Низька	P, K, Pb, Ba, Be, Ce, Te	P, K, Pb, Be, Te, Mn, Tl	P, K, Pb, Be, Ba, Te, Mn, Tl, Ce,	P, K, Mnl
Дуже низька	Mn, Al, Te, Th, Tl, Cr, рідкі елементи Землі	Al, Tl, Th, Cr, рідкі елементи Землі	Al, Tl, Te, Cr, Th, Cu, Co, Ni, Hg, Au, рідкі елементи Землі	Al, Ta, Cr, Th, рідкі елементи Землі

Таким чином, селен належить до халькофільних, розсіяних та відносно рухливих елементів у земній корі, так званих «слідових» елементів (trace element).

Для подальшого розуміння процесів розподілу селену у ґрунтах та особливостей формування аномальних зон, слід зупинитись у цьому розділі на визначенні деяких геохімічних понять [66, 68]:

1. Кларк елемента – середні значення вмісту хімічних елементів у земній корі, інших глобальних та космічних системах.

2. Геохімічний фон – середній вміст хімічного елемента який є нормою для такого типу порід у конкретному районі.

3. На геохімічному фоні виділяються геохімічні аномалії – ділянки гірських порід з підвищеною або зниженою концентрацією елементів.

4. Геохімічні провінції – закономірні зміни величини геохімічного фону в просторі. В.І. Вернадський [114] ввів більш широкий термін – біогеохімічна провінція, що визначається як географічна місцевість, якій притаманні недостатній або надлишковий вміст хімічних сполук у ґрунті, воді та живих організмах.

5. Кларк концентрації (K_k) – величина, що характеризує відхилення вмісту елемента в даному об'ємі від його кларку:

$$K_k = \frac{A}{K}, \quad (1.2)$$

де: A – вміст елемента в гірській породі, руді, мінералі тощо;

K – кларк елемента в земній корі.

Якщо кларк концентрації понад одиницю, це вказує на збагачення ґрунту елементом, якщо менше – означає зниження його концентрації порівняно з даними для земної кори в цілому.

Отже, ґрунтуючись на даних літератури [39], кларк селену у земній корі становить $0,01-0,05 \cdot 10^{-4} \%$, у гранітному шарі материків – $0,148 \cdot 10^{-4} \%$. За даними Дж. О.М. Бокриса [24], розповсюдженість селену в різних геологічних формаціях становить: у ґрунті – $0,5 \cdot 10^{-4} \%$, у земній корі – $0,07 \cdot 10^{-4} \%$, у відкладеннях – $0,6 \cdot 10^{-4} \%$, у магматичній породі – $0,01 \cdot 10^{-4} \%$.

В.В. Добровольський [66] зазначає, що середньоарифметичне значення селену в ґрунтовому покриві суші Америки становить $0,39$ мкг/г (межі коливань - $0,1-4,3$ мкг/г), у ґрунтах інших країн світу - $0,01$ мкг/г.

Селен у ґрунтах і породах, як й інші мікроелементи, наявний у різних сполуках, які переходять у водні витяжки, витісняються з твердих фаз ґрунту

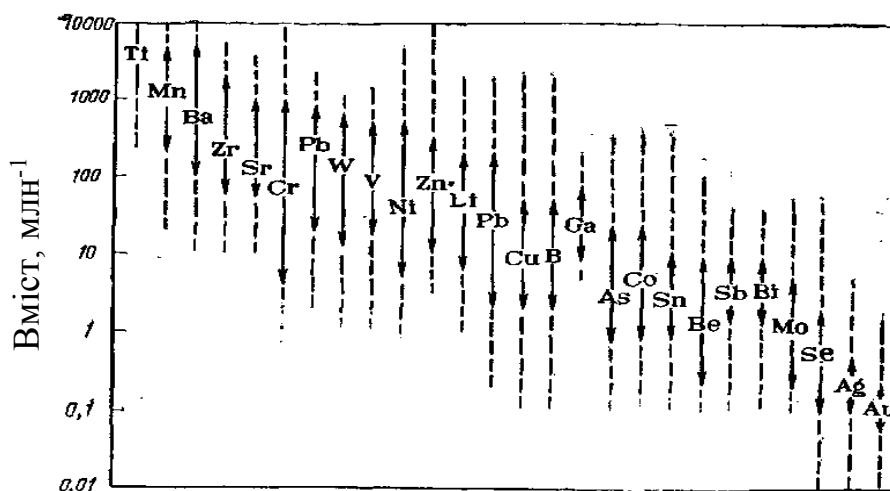
сольовими розчинами (обмінні катіони), що утримуються ацетатно-амонійним буферним розчином (ці сполуки вважаються доступними для рослин), кислоторозчинні сполуки і, накінець, сполуки, що входять до складу різних мінералів ґрунту. Селеновий пул ґрунту складається, таким чином, з неорганічних сполук і органічних форм мікроелемента, які потрапляють до ґрунту разом з відмерлими рослинами і тваринами. Неорганічні сполуки, які зустрічаються в ґрунтах, представлені селенідами, селенітами та селенатами металів. Частіше серед природних мінералів селену найбільш поширені селеніти заліза, кальцію, їх середня масова концентрація в рослинах суші становить $1 \cdot 10^{-7} \%$ [39]. Проте, за даними И.С. Петрова [147], мінерал селеніт, назва якого, здавалося б, явно вказує на те, що цей мінерал селеновмісний, взагалі позбавлений селену. Селеніт - різновид гіпсу, мінерал кальцію, селену ж у ньому не більше, ніж будь-якого іншого розсіяного елемента.

Іноді, вкрай рідко, селен зустрічається у вигляді самородків. Рідкісні і його власні мінерали: науманніт Ag_2Se , клаусталіт PbSe , берцеліаніт Cu_2Se (названий так на честь першовідкривача селену) [147].

Селен – досить розповсюджений мікроелемент, проте його нерівномірний розподіл по поверхні Землі призводить до широкої варіації вмісту у ґрунтах різних регіонів [58, 174]. Встановлено, що в ґрунтово-рослинному комплексі різноманітних ландшафтів селен розподіляється дискретно. У зв'язку з цим виділяють території з нормальним вмістом мікроелемента, селендефіцитні та селентоксичні провінції (розподіл ґрунтується на здатності забезпечити фізіологічну потребу населення в селені з рослин, вирощених на тій чи іншій території) [163].

На відміну від макроелементів, вміст яких у різних геологічних формаціях відрізняється не більше, ніж у 2 рази, вміст мікроелементів може суттєво варіювати на різних територіях. На рисунку 1.3 наведена поширеність деяких мікроелементів у ґрунтах [227]. Там, де їх вміст відзначається аномально високими чи низькими концентраціями, можна простежити їх шкідливу дію на живі організми [24, 114]. Згідно з наведеними даними, діапазон концентрацій селену у різних типах ґрунтів сягає від $0,01 \text{ млн}^{-1}$ до 80 млн^{-1} .

Міграція селену в біосфері відбувається по складних міграційних ланцюгах: «ґрунт-рослина-людина», «ґрунт-рослина-тварина-людина», «ґрунт-вода-людина», «ґрунт-повітря-людина» [44, 114, 155, 172]. Оскільки селен є одним з летких елементів магми, він інтенсивно виділяється в атмосферу в процесі вулканічної діяльності. Вміст мікроелемента у вулканічному газі сягає $8,3 \text{ мкг/л}$. У подальшому селен з атмосферними опадами потрапляє до ґрунту,



Мікроелементи

Примітка. Пунктирні лінії показують крайні значення концентрацій мікроелементів

Рис. 1.3. Діапазон коливань вмісту мікроелементів у ґрунтах

природних вод і в процесі низки хімічних перетворень стає доступним для рослин (рис. 1.4) [175].

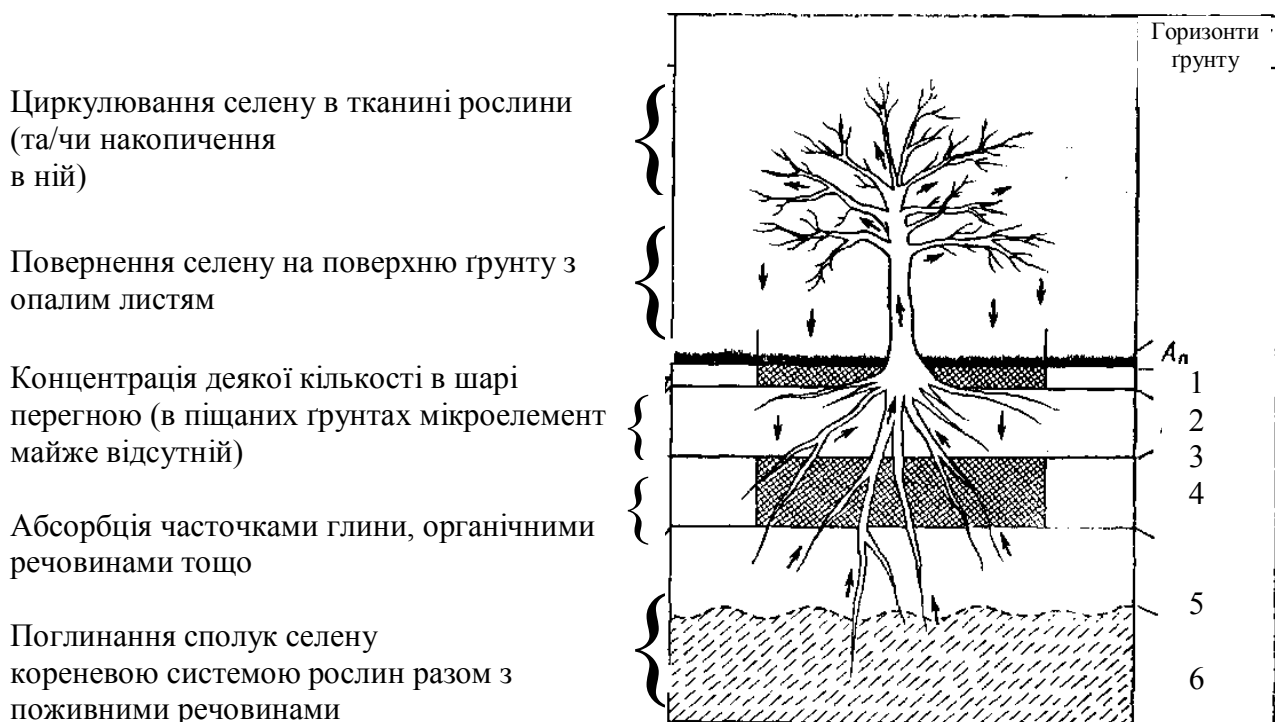


Рис. 1.4. Міграція селену в природі

Поглинання селену рослинами з ґрунту – найбільш значущий початок шляху біологічної міграції елемента, важливу роль в якому відіграє інтенсивність біологічного поглинання. Цей параметр вимірюється коефіцієнтом біологічного поглинання K_b , який визначається відношенням вмісту біотика в золі до його вмісту в гірських породах. Згідно з існуючою класифікацією [66], за рівнем коефіцієнта поглинання селен належить до першої групи елементів ($K_b=7,14$), що свідчить про інтенсивне поглинання його рослинами та включення в подальший процес біологічного кругообігу.

Як зазначає В.В. Добровольський [66], інтенсивність біологічного поглинання розсіяних елементів зумовлена глобальними геохімічними закономірностями рослинності суші, які мають глибоке фізіологічне та еволюційне значення. Іншими словами, величина поглинання рослинами будь-якого елемента залежить від їх участі в біологічних процесах та наявності форм, легкодоступних для рослин.

Рослини поглинають селен, як і інші хімічні елементи, кореневою системою та листям (рис. 1.5). Поглинання кореневою системою рослин зазвичай відбувається більш інтенсивно. Тому механізм цього процесу



Примітки: 1 – органічні залишки; 2 - перегній; 3 - пісок; 4 - глина, гідратовані окисли, органічні речовини; 5 – основний ґрунтовий шар; 6 – коренева порода (заштрихована площа збагаченого шару).

Рис. 1.5. Міграція селену в організмі рослини

необхідно розглянути більш детально для розуміння особливостей накопичення біогенних і токсичних елементів та їх участі у конкурентній взаємодії з селеном вже на етапі його кумуляції в рослинних організмах.

У межах Європейської частини Нечорнозему спостерігається дефіцит селену в раціоні харчування, незважаючи на достатній вміст елемента в породах і ґрунтах. Таке явище зумовлене слабкою асиміляцією його рослинами, які проростають на підзолистих та торф'яних ґрунтах. Коефіцієнт біологічного поглинання селену в системі: рослина-ґрунт для цього регіону часто не перевищує 0,2. Акумулятивна здатність рослин досить висока в Центральному Чорноземному регіоні (0,6-0,8) [37].

Такий взаємозв'язок визначає вирішальну роль ґрунту у формуванні селенового статусу живих організмів - географічні особливості ґрунтів впливають на рівень надходження мікроелемента з рослинною та тваринною їжею до організму людини, а також на вміст селену в питній воді [18, 93, 219, 266, 328]. Високі концентрації селену в ґрунтах зумовлені його міграцією з вулканічних порід, опадів та значною акумуляцією рослинами. Відмираючи, рослини віддають ґрунту різноманітні форми мікроелемента. Під впливом кліматичних факторів, а також у процесі діяльності автотрофних бактерій відбувається трансформація сполук селену. Вивільнений з рослин, він легко переходить у більш глибокі шари з розчинами, де частково відновлюється до елементного селену та селенідів [175, 437].

Розподіл цього мікроелемента по поверхні ґрунту визначається різними факторами. Він залежить від особливостей регіону, геохімічних факторів та ландшафтного оточення взагалі [38, 66, 351, 370]. Показано, що ґрунтоутворюючі процеси й особливості складу підлягаючих порід визначають вміст селену в ґрунтах. Перший фактор приводить до накопичення селену в торф'яних і поймених ґрунтах. Концентрація мікроелемента в молодих мінеральних ґрунтах значною мірою залежить від ґрунтоутворюючих порід. Суттєвий вплив на розподіл селену здійснюють концентрації глинистих мінералів, окислів заліза, гумусу, карбонатів та їх сполучення [175].

Важливим моментом, як вже зазначалось, з точки зору надходження селену до організму людини, є його доступність для рослин, на що впливає, в першу чергу, кислотність ґрунту – в кислих, сильно заболочених ґрунтах біодоступність елемента низька [38], незважаючи на те, що його загальний вміст може бути достатнім, або навіть і значним. У цьому випадку важливу роль відіграє утворення нерозчинних комплексів чотиривалентного селену із залізом. У кислих ґрунтах напівгумідного типу кількість селену у вищих рослинах незначна. В аеробних лужних умовах ($\text{pH} > 8$) більша частина

мікроелемента знаходиться в окисненій формі у вигляді селеніту, гідроселеніту або селенат-іону, які легкодоступні для рослин [38, 94].

В умовах посушливих біогеоценозів міграція селену в рослини з ґрунтів, поряд із іншими елементами, більш виражена порівняно з природними комплексами нечорноземних територій. Проте в межах регіонів і субрегіонів існують ділянки з відносно нормальним та зниженим вмістом селену в ґрунтах та рослинах. Це зумовлено типом ґрунтоутворюючих порід і характером процесів формування ґрунтів.

Найнижча концентрація мікроелемента була зафіксована в кристалічних вивітрених гранітах, метаморфічних піщаниках, піщаних відкладеннях, морених супісках. Існує тенденція приуроченості селендефіцитних провінцій до зон виходу кислих вивержених гірських порід [37].

Концентрація селену в ґрунтах зазвичай коливається від $1,2 \cdot 10^{-6}$ до $2,2 \cdot 10^{-4}\%$. Середній його вміст у ґрунтах різних зон становить $2,4 \cdot 10^{-5}\%$. У піщаних і підзолистих ґрунтах знайдено $1,2 \cdot 10^{-6}$ – $3,2 \cdot 10^{-6}\%$ селену. Чорноземи, дерново-підзолисті, сірі лісні та торф'яні ґрунти містять цей мікроелемент у значно більших концентраціях - $6 \cdot 10^{-6}$ – $1,1 \cdot 10^{-4}\%$ [24, 66].

Незважаючи на значну увагу до селену у всьому світі, досліджень, присвячених вивченню його розповсюдження на території України, вкрай мало. Унікальними і практично єдиними дослідженнями фундаментального характеру щодо вмісту селену в ґрунтах України на сьогодні залишаються праці Б.П.Сучкова і В.Г.Бардова. Згідно з даними, всю територію України можна віднести до геохімічних провінцій із середнім вмістом рухомих форм мікроелемента в ґрунтах природних угідь (табл. 1.4) [193, 195].

Цей показник збільшується у напрямку: лісостепова – передгірська – гірська зони. Ці особливості пов'язані з хімічним складом материнських порід і напрямком процесів ґрунтоутворення [193]. Найнижчий вміст рухомих форм селену виявлено у зразках, відібраних на території Хмельницької області - $0,014 \pm 0,002$ мг/кг. Досить високим виявився вміст селену в ґрунтах сільськогосподарських угідь на територіях Запорізької, Житомирської, Сумської, Миколаївської областей. Проявів підвищеного вмісту цього мікроелемента в ґрунтах сільськогосподарських угідь не виявлено, швидше навпаки – механічна обробка ґрунтів сприяє втратам природних запасів селену. Особливо негативна ситуація в цьому плані склалася у промислових регіонах країни – Дніпропетровській та Запорізькій областях. Адже, на відміну від інших областей, де вміст селену достатній як у природних угіддях, так і в ґрунтах сільськогосподарських угідь, тут спостерігається зменшення концентрації мікроелемента на 18% - Запорізька область та навіть на 40% - Дніпропетровська

область (вміст селену у ґрунтах сільськогосподарських угідь у середньому становить $0,100 \pm 0,011$ мг/кг) [193, 195].

Таблиця 1.4

**Вміст рухомих форм селену в ґрунтах природних угідь, мг/кг
(Б.П.Сучков, В.Г.Бардов, 1999)**

Область	$M \pm m$	Область	$M \pm m$
Вінницька	$0,046 \pm 0,005$	Миколаївська	$0,120 \pm 0,013$
Дніпропетровська	$0,166 \pm 0,018$	Одеська	$0,07 \pm 0,008$
Житомирська	$0,130 \pm 0,014$	Полтавська	$0,06 \pm 0,007$
Закарпатська	$0,152 \pm 0,017$	Сумська	$0,130 \pm 0,014$
Запорізька	$0,204 \pm 0,023$	Тернопільська	$0,07 \pm 0,008$
Київська	$0,022 \pm 0,003$	Харківська	$0,082 \pm 0,009$
Крим	$0,092 \pm 0,01$	Хмельницька	$0,014 \pm 0,002$
Луганська	$0,06 \pm 0,007$	Чернігівська	$0,07 \pm 0,009$

Подібні дані щодо зниження вміст селену у ґрунтовому профілі завдяки ерозивним процесам наводяться і в інших літературних джерелах [175]. Так, вивчення валового селену в профілі гірських чорноземів показало, що на незмитих ґрунтах вміст мікроелемента коливається в межах від 0,089 до 0,045 мг/кг з тенденцією до накопичення у верхньому горизонті. Для середньозмитих ґрунтів такої закономірності не виявлено (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Вміст селену в середньозмитих ґрунтах залежно від горизонту

Шар горизонту, см	Концентрація селену, мг/кг
0-10	0,078
35-60	0,052
Понад 60 см	0,075

Вода. Основне джерело надходження селену в поверхневі води – атмосферні опади, тверда атмосферна складова та ґрунтовий селен [24, 37, 44, 66]. Вважається, що основна частина цього мікроелемента атмосферного осаду

є ґрунтового генезу за рахунок виділення летких селенвмісних сполук в атмосферу із вулканічних порід (сланців, піщаників), а також вимивання із ґрунтів [175, 346].

Крім того, значне збільшення концентрації мікроелемента у поверхневих водах може відбуватись за рахунок шахтних та селенвмісних промислових стоків. Було відзначено, що стічні води рудників і низки підприємств кольорової металургії містять таку речовину у концентраціях 14-56 мкг/л. Вміст селену в р. Піжма (Російська Федерація) нижче місця збору стічних вод мідьелектролітного заводу сягав 200-250 мг/л [175]. Неочищені стічні води можуть містити до 280 мкг/л мінералу. Концентрація його після первинної і вторинної очисток зменшується до 45-50 мкг/л [174].

Слід підкреслити, що в природних водах концентрація селену незначна. Вміст розчинних форм мікроелемента в Світовому океані становить 0,09 мкг/л, при цьому загальна його маса становить 123 млн т. Для визначення деяких геохімічних та біогеохімічних показників необхідно знати концентрацію біотика не тільки у воді, а й у твердій фазі розчинених речовин, тобто в сумі солей. Концентрація селену в сумі солей Світового океану становить $0,0026 \cdot 10^{-4} \%$, відношення концентрації біотика в сумі солей до кларку в гранітному шарі – 0,019 [66]. Згідно з даними [24], концентрація селену у морській воді становить $10 \cdot 10^5$ млн⁻¹.

З сумарним річним стоком у води Світового океану надходять значні маси хімічних елементів, з яких 92% випадає в крайових морях, особливо у витоках річок, і лише 7,8% досягають глибоководних областей океану [66]. Значна кількість зависей та сполук осаджуються, утворюючи крупні родовища. Крім того, значна кількість елементів випадає в розсіяному стані тощо. Таким чином, периферійна зона Світового океану виступає в ролі глобальної геохімічної пастки, що затримує значну частину речовин, які змиваються з континентів.

Крім того, хімічний склад Світового океану формується не тільки під впливом річного стоку, але і в результаті надходження різних сполук з глибин Землі в процесі вулканічної діяльності, і процесів формування океанічної кори в тектонічно активних зонах дна. Внаслідок цього процесу зіставлення континентальних та океанічних вод виявляє відмінності хімічного складу в сотні разів в океані чи річковій воді, тобто при надходженні річкових вод у Світовий океан відбувається істотне перегрупування розчинених мас розсіяних елементів (рис. 1.6).

Таким чином, з наведеного рисунку випливає, що концентрація селену в річках дещо превалює над його концентрацією в морській воді. Така ситуація не зовсім співпадає з даними щодо вмісту мікроелемента в рослинах та рибі

морського походження порівняно з річковими, в яких концентрація біотика, навпаки, суттєво менша. Очевидно, що цей факт пояснюється процесами акумуляції мінералу у донних океанічних відкладеннях та концентрацією в біоті Світового океану.



Примітки: 1 – концентрація в океані/концентрація в ріках,
2 – концентрація в ріках/концентрація в океані

Рис. 1.6. Співвідношення середніх концентрацій розсіяних хімічних елементів в океанічних та стічних водах

Селен належить до аніоногенних елементів океану, головним джерелом надходження якого є переважно дегазація речовини мантії Землі. У морській воді селен міститься в кількості 0,25-0,4 мкг/л. Діапазон концентрацій мікроелемента в дощових осадах над континентом становить 0,2-0,9 мкг/л [66]. Більш низька міграційна здатність селену в районах з вологим кліматом визначає його незначне надходження з річним стоком у моря та океани. В умовах посушливого клімату, де земна кора та континентальні відкладення містять карбонати, природні води зазвичай нейтральні або слабко лужні, міграційна здатність селену, а, отже, і його концентрація в природних водах збільшується [175].

Вміст мікроелемента в мінеральних водах [193, 195] на території України (Карпати) коливається в межах 1,2-54,5 мкг/л. Найвища концентрація

селену характерна для мінеральних вод гідрокарбонатного типу – в межах 1,2-40,8 мкг/л. Проте селен виявлено також і в мінеральних водах інших типів: сульфатних, хлоридних, гідрокарбонатно-хлоридних, гідрокарбонатно-сульфатних. Формування цих селеновмісних мінеральних вод вчені пов'язують з давніми вулканогенними кристалічними гірськими породами складчастої зони Карпат та морськими осадовими відкладеннями Прикарпаття та Закарпатської низини, що містять значну кількість органічних речовин нафтового походження.

Концентрація цього біотика в поверхневих водах річок та озер Світу характеризується широким діапазоном коливань [84, 172, 195], однак у більшості випадків коливається від 0,2 до 3,0 мкг/л. Високі концентрації (0,05 – 0,5 мг/л) знайдено в поверхневих водах селенових геохімічних провінцій [44]. Концентрація мікроелемента в озерах та річках Росії становить 0,06 - 0,2 мкг/л [172]. У пробах 1280 джерел централізованого водопостачання, що забезпечують водою 6,5 млн. жителів Болгарії, вміст селену був менше ніж 2 мкг/л [84]. У поверхневих джерелах Чернівецького регіону України концентрація мікроелемента поступово зростає в напрямку гірська-передгірська-лісостепова зони і становить $0,09 \pm 0,01$ мкг/л, $1,10 \pm 0,25$ мкг/л та $3,00 \pm 0,40$ мкг/л відповідно, внаслідок поетапного їх збагачення селеном у кожній природно-географічній зоні. При цьому, річна сума опадів зменшується у напрямку від гірської зони до лісостепової, тобто інтенсивність стоку зменшується в тому ж напрямку [193, 195].

На території України, як відомо, основною водною артерією є р. Дніпро, якість води в якій має неабияке значення для населення, особливо для мешканців північної, центральної та лівобережної частини країни. Надзвичайно важливим це питання є для населення таких промислово розвинених територій, як Дніпропетровська область, яка характеризується використанням для забезпечення потреб населення у воді поверхневих вод як джерел централізованої системи водопостачання переважної частини міст та окремих населених пунктів. Так, наприклад, відсоток використання води р. Дніпро як основного вододжерела для забезпечення господарсько-питних потреб у великих містах сягає 94-100%, дещо менше - у населених містах з незначним промисловим потенціалом – 77-90%.

При проведенні нами низки цілеспрямованих досліджень [19, 79, 137] щодо вивчення вмісту селену у водах різних вододжерел та питній воді на території Дніпропетровської області встановлено, що концентрація селену у воді р. Дніпро (табл. 1.6) виявилася незначною – в межах 0,31 - 0,86 мкг/л та відносно стабільною протягом шестирічного періоду спостереження, за винятком локального збільшення його вмісту у 2005 році. Проте ці

концентрації надзвичайно малі по відношенню до ГДК, що свідчить про незначну роль поверхневих водойм як джерела селену для населення обстеженої території.

Таблиця 1.6

**Середньорічні концентрації селену
у воді р. Дніпро за 2001-2006 роки, мкг/л ($M \pm m$)**

Концентрація селену	Роки спостереження						ГДК
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
мкг/л	0,39± 0,02	0,32± 0,03	0,31± 0,03	0,4± 0,1	0,86± 0,01	0,42± 0,03	10,0

Вміст селену виявився відносно стабільним не тільки протягом років спостереження, за винятком зростання удвічі у 2005 р., але й протягом року. Так, спостерігалось коливання концентрацій у межах від 0,38 мкг/л влітку до 0,46 мкг/л взимку, проте воно виявилось статистично недостовірним.

Нами встановлена чітка закономірність [16, 137] зниження концентрації селену у воді річок в напрямку малі – середні – великі річки. Так, вміст мікроелемента у річках Інгулець та Оріль складають, у середньому, $0,58 \pm 0,03$ мкг/л, що у 1,4 разу вище, ніж у р. Дніпро – $0,42 \pm 0,03$ мкг/л ($p < 0,001$), у р. Саксагань (яка є, як і річки Інгулець та Оріль, притокою р.Дніпро) - $0,65 \pm 0,09$ мкг/л, що у 1,6 разу ($p < 0,001$) вище (рис. 1.7).

Цей факт можна пояснити більшою залежністю вмісту хімічних елементів у малих та середніх річках від геохімічної структури території їх формування, процесами перемішування зважених часточок та розчинних форм елементів у прісних водах, які є досить складними і вимагають більш детального їх розгляду.

Так, хімічні елементи, які переходять у розчин чи утворюють колоїдні системи, беруть участь у всіх стадіях гідрологічного циклу, включаючись також у харчовий ланцюг від планктону та зообентосу до вільно плаваючих організмів. Внаслідок цих процесів розподіл елемента, зокрема селену, може суттєво змінюватись залежно від місця та часу, а також характеризуватись двома зонами концентрування, у ролі яких виступають придонні відкладення та поверхнева плівка [24].

Для розуміння процесів розчинення речовин слід враховувати, що їх ступінь залежить від характеристики водних мас, переміщення води під

впливом течій та інтенсивності перемішування. Для звислих часток, крім того, необхідно враховувати розмір, форму та щільність. Для розчинів сумарний ефект переносу полягає в переміщенні речовин із зони високих концентрацій у зону нижчих концентрацій, що відповідає руху за течією.

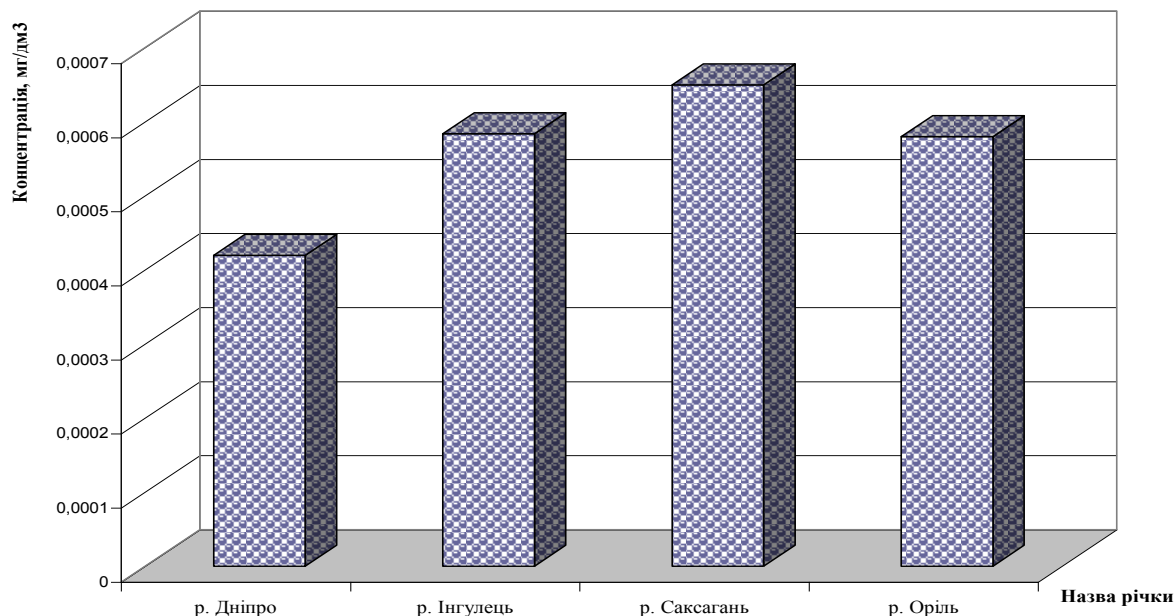


Рис. 1.7. Концентрація селену в р. Дніпро та її притоках

Слід зазначити, що наявність завислих часток характерна для більшості водних систем, за винятком відкритого моря, де речовини знаходяться переважно в розчиненому вигляді. У разі перебування сполук елемента, зокрема і селену, у формі зваженої речовини, спостерігається більш складна картина переносу в товщі води. Часточки часто захоплюються та концентруються в певних зонах і потім неоднорідно переміщуються, що часто створює певні труднощі при дослідженні. На інтенсивність переносу впливають також швидкість та час осаджування часточок, від яких залежать довжина, на яку переноситься речовина, і мінімальна швидкість течії, що необхідна для збереження речовини у зваженому стані, а також мінімальна швидкість переходу речовини у зважений стан після їх осадження [24].

Таким чином, розподіл селену у воді залежить від температури, концентрації солей, розчинності, хімічної структури і фізичної форми, а також фізичних параметрів, які визначаються переміщенням водних мас та осаду.

Аналіз проб, відібраних із різноманітних систем комунального водопостачання різних країн світу, показав [44, 466], що тільки у 0,5% із них міститься селен у концентраціях, які перевищують 10 мкг/л - гранично допустиму концентрацію мікроелемента у питній воді згідно з міжнародними

нормативами. Слід зауважити, що таке значення ГДК селену у питній воді, яке відповідає нормативам ВООЗ, на території нашої держави вже остаточно затверджено у ДСанПіН № 2.2.4-171-10. Адже у ГОСТі 2874-82, який діяв тривалий час на території України, цей норматив становив 1 мкг/л, що свідчить про його перегляд у напрямку суттєвого збільшення та гармонізацію з міжнародними стандартами.

Нами встановлено, що вміст селену у водопровідній воді як промислових, так і аграрно-промислових міст [12, 16, 79] суттєво не відрізняється між собою та з концентрацією цього біотика у воді поверхневих вододжерел (табл. 1.7) і коливається в межах від $0,35 \pm 0,02$ мкг/л до $0,66 \pm 0,15$ мкг/л, що також відповідає санітарним нормам України та пояснюється використанням переважно р. Дніпро як головного поверхневого джерела централізованого водозабезпечення для усіх досліджуваних міст. Найвища, у 1,6-1,9 разу, концентрація селену відзначена у водопровідній воді промислових міст Дніпропетровська і Дніпродзержинська по відношенню до міста з незначним розвитком промисловості – Верхньодніпровська, що найбільш ймовірно пов'язано із геохімічними особливостями р. Дніпро в районі розташування водозаборів.

Таблиця 1.7

**Концентрація селену у водопровідній воді
міст Дніпропетровської області ($M \pm m$)**

Місто спостереження	Концентрація селену, мкг/л
Верхньодніпровськ	$0,35 \pm 0,02$
Дніпродзержинськ	$0,66 \pm 0,15$
Дніпропетровськ	$0,62 \pm 0,08$
Кривий Ріг	$0,43 \pm 0,05$
Нікополь	$0,45 \pm 0,12$
Новомосковськ	$0,48 \pm 0,04$
ГДК	10,0

Незважаючи на те, що поверхнева вода на території України є основним джерелом централізованого питного водопостачання, все більше уваги в останні роки приділяється пошуку альтернативних, підземних вододжерел, які, за умов належного вибору та правильного облаштування і експлуатації, відрізняються більш високою якістю порівняно з поверхневими

вододжерелами. За умови якісного та кількісного виснаження поверхневих вод, підземні води є важливим і найзахищенішим у техногенно порушеному довкіллі резервом забезпечення економічного й соціального розвитку держави.

Запаси підземних вод на території України розподілені нерівномірно, близько 75% зосереджено в північно-західній частині (Донецько-Придніпровський та Волинсько-Подільський артезіанські басейни). Найвищий рівень освоєння експлуатаційних запасів (43-49%) мають Дніпропетровська, Луганська, Львівська, Миколаївська області та АР Крим [125]. Багато великих міст вже освоїли свердловини для централізованого забезпечення окремих районів міста (наприклад, частина ж/м Фрунзенський у м. Дніпропетровську). Крім того, на підземні вододжерела припадає значна частка у забезпеченні питною водою ряду селищ та переважної частини сіл України. Багато районних центрів отримують воду централізовано зі свердловин. Підземна вода використовується в містах також як додаткове джерело централізованого водопостачання, для забезпечення питною водою у приватному секторі, для водозабезпечення приміських територій, крім того, як локальне джерело на підприємствах харчової промисловості.

Отже, підземні води, поряд з поверхневими вододжерелами, мають велике значення для господарсько-питного та технічного водозабезпечення населення.

Концентрація селену в підземній воді промислових (Дніпропетровськ, Дніпродзержинськ, Кривий Ріг, Нікополь) та аграрно-промислових (Верхньодніпровськ, Новомосковськ) міст Дніпропетровської області, згідно з отриманими нами даними (табл. 1.8), коливається від $3,1 \pm 0,5$ мкг/л до $9,1 \pm 1,9$ мкг/л, тобто відповідає чинним гігієнічним вимогам [12, 16, 79].

Отримані дані вищі за аналогічні дослідження підземних вод на території переважно аграрної Чернівецької області, де концентрація мікроелемента в підземних водах знаходиться в межах $0,07 \pm 0,0$ мкг/л до $4,00 \pm 0,85$ мкг/л [193, 195]. У низці досліджень, проведених українськими вченими [88], у свердловинах Тернопільської області концентрації селену були надзвичайно малі, а тому не визначались існуючими методами.

Цей факт ще раз підтверджує, що на вміст селену у підземних водах, як і на вміст інших есенціальних та токсичних хімічних елементів, поряд з природними факторами, значний вплив чинять промислові об'єкти, як джерело їх техногенного надходження в навколишнє середовище. Проте виявлені концентрації є нетоксичними для організму людини, а тому не представляють суттєвого впливу на здоров'я населення, на відміну від територій, що характеризуються локально високими концентраціями селену. Так, у Венесуелі рівень селену у водах, що протікають через пласти з високою селеновою

мінералізацією, сягає 1 мг/л, у США – 9 мг/л [172].

Таблиця 1.8

**Концентрація мікроелементів у підземних вододжерелах
Дніпропетровської області ($M \pm m$)**

Міста спостереження	Концентрація селену, мкг/л
Верхньодніпровськ	4, $1 \pm 0,4$
Дніпродзержинськ	9, $1 \pm 1,9$
Дніпропетровськ	5, $5 \pm 0,5$
Кривий Ріг	5, $3 \pm 0,4$
Нікополь	5, $8 \pm 0,7$
Новомосковськ	3, $1 \pm 0,5$
ГДК	10

В умовах Дніпропетровської області нами виявлено важливу закономірність [19, 137] залежності концентрації селену від виду вододжерела (табл. 1.9): у підземних водах вона у 1,7 раза вища, ніж у воді свердловин ($p < 0,05$) та у 6,2 разу - порівняно з поверхневими водами ($p < 0,001$).

Таблиця 1.9

**Залежність концентрації селену від виду вододжерела
м. Дніпропетровська**

Концентрація, мкг/л	Вид вододжерела		
	криниці	свердловини	річкова вода
$M \pm m$	5, $3 \pm 2,2$	3, $2 \pm 1,0$	0, $86 \pm 0,01$
ГДК	10,0	10,0	10,0

Підвищена концентрація мікроелементів у криничній воді порівняно з водою свердловин пояснюється більшою захищеністю від техногенного забруднення останньої, а також процесами самоочищення, що відбуваються у ґрунті. Нижча концентрація біотика у поверхневих водах порівняно з підземними пояснюється кумуляцією хімічних речовин (до 95%) у донних відкладеннях, розведенням розчинних фракцій та більш інтенсивним перебігом процесів самоочищення у поверхневих водах, про що йшла мова вище.

Для більш детального вивчення розповсюдження селену в підземних водах такого потужного промислово розвинутого регіону, як Дніпропетровська область, ми не обмежилися визначенням вмісту селену лише у підземних водах окремих міст області. Нами проведено еколого-гігієнічне картування вмісту мікроелемента у підземних водах Дніпропетровської області по адміністративних районах (рис. 1.8).

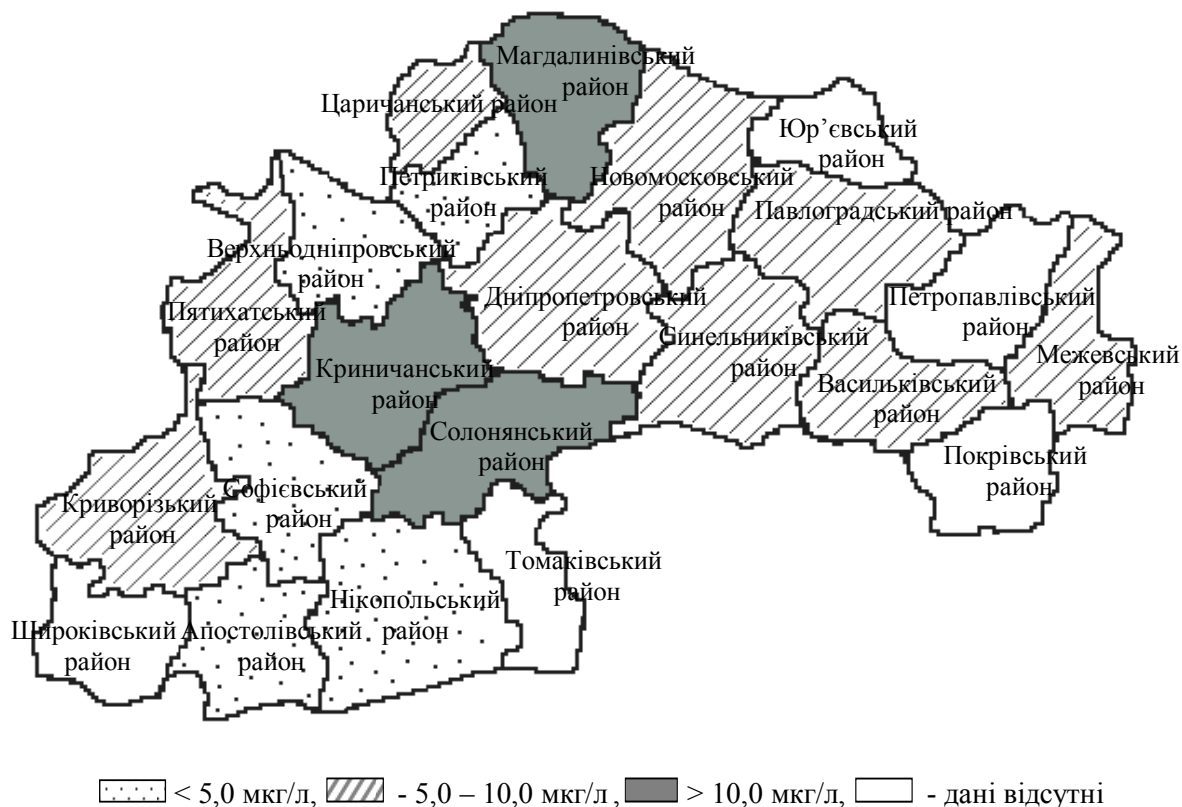


Рис. 1.8. Концентрація мікроелемента селену у підземних водах Дніпропетровської області

Отримані дані свідчать [137], що у підземній воді 5 адміністративних районів Дніпропетровської області (Апостолівський, Верхньодніпровський, Нікопольський, Петриківський та Софіївський райони) середня концентрація селену нижча ніж 5,0 мкг/л, що відповідає середньому вмісту селену у підземних водах на території лісостепової частини України.

У воді 9 районів (Васильківський, Дніпропетровський, Криворізький, Межевський, Новомосковський, Павлоградський, П'ятихатський, Синельниківський та Царичанський райони) концентрація мікроелемента знаходиться в межах 5,0-10,0 мкг/л, тобто не перевищує гігієнічні вимоги.

Середній вміст селену у підземних водах Криничанського, Солонянського та Магдалинівського районів становить $13,6 \pm 4,3$ мкг/л, $11,9 \pm 2,1$ мкг/л та $17,5 \pm 3,9$ мкг/л відповідно, що вище гранично допустимої концентрації.

Таким чином, у трьох районах Дніпропетровської області спостерігається збільшення концентрації селену у підземних водах у 1,75 разу відносно ГДК [12, 137]. Проте таке перевищення, як свідчать дані літератури, не чинить суттєвого впливу на здоров'я населення.

Так, сільські мешканці департаментів Франції Базьє, Індр, Сени та Уази постійно вживають підземну воду з вмістом селену від 10,0 до 20,0 мкг/л, а департаментів Дордонь та Луара – навіть 20-40 мкг/л без будь-яких шкідливих наслідків для здоров'я [193].

Схожі спостереження проведені і за здоров'ям мешканців селища Кульюр-Тау на Північному Уралі, що постійно вживають воду із вмістом селену 10,0 мкг/л. За даними окремих вчених, ГДК селену необхідно збільшити ще на порядок без будь-якої шкоди здоров'ю людини, адже з питною водою потрапляє не більше ніж 10% селену, що становить максимум 10-12 мкг/добу [195].

Отже, на території Дніпропетровської області вміст селену у підземних водах варіює в широких межах [12, 19, 79, 137], що пояснюється геохімічними особливостями територій розташування вододжерела, участю геофізичних та біологічних процесів. Адже відомо [66], що природні води є складними розчинами, які містять дисперсні зависі та розчинні фракції, що знаходяться в стані динамічної рівноваги. Під впливом хімічного складу ґрунту відбувається збільшення чи зменшення розчинної здатності води з утворенням розчинних сполук мікроелемента, що активно включаються у водну міграцію, і навпаки, у результаті реакцій з іншими розчиненими сполуками і взаємодією з поверхнею звислих частинок значна частина мігруючого мікроелемента відносно швидко виводиться з розчину, утворюючи нерозчинні фракції [68], що певною мірою відбивається на результатах лабораторних досліджень.

Повітря. Подібно до наявності розчинених речовин і тонких сумішей у природних водах, в атмосфері містяться не тільки вільні молекули та іони газів, але й розпилені часточки твердих та рідких речовин [66]. Як суша, так і океан знаходяться у стані безперервного циклічного обміну з нижніми шарами атмосфери, поставляючи аерозольні часточки в повітря та отримуючи їх назад у складі атмосферних осадів та у формі сухих осадів.

Вміст та розподіл хімічних елементів у повітрі над континентами та океанами неоднаковий. Вважається, що приземний шар повітря над континентальними територіями, вільними від впливу промислових

підприємств, характеризується такими порядками зростання концентрацій хімічних елементів (в нг/м^3) [66]:

n·10: Zn, Cu, Mn, Cr, Pb, V, Ni, As.

n: Cd, Se, Co; Hg – 1-2; Sb – близько 1; Sc – 0,1-1,0.

Тобто в шарі повітря висотою 1 км над 1 км^2 площі суші вміст будь-якої із вказаних речовин буде становити від 1 до n·10 г. Сотні тон селену знаходяться в кілометровому шарі повітря над континентами (наведені дані належать до природніх явищ, не пов'язаних з виробничою діяльністю людини) [24].

Незважаючи на те, що концентрація селену в повітрі надзвичайно низька – менше 10 нг/м^3 , у регіонах, розміщених поряд з промисловими підприємствами, де збільшений викид в атмосферу селенвмісних сполук, концентрація у повітрі значно зростає. Так, у районах, де переробляються мідьсульфідні руди, концентрація селену в атмосферному повітрі становить 0,15-6,5 мкг/м^3 у межах 0,5 - 10 км від підприємства з переробки руди [174].

За іншими даними [104, 193], середній вміст селену в атмосферному повітрі районів багатоповерхової забудови населених місць, у середньому, сягає $1,26 \pm 0,23$ – $1,4 \pm 0,3$ мкг/м^3 . Після підмерзання зволоженого ґрунту або встановлення сталого снігового покриву вміст селену в атмосферному повітрі населених місць знижується в 2-3 рази і становить $0,58 \pm 0,2$ мкг/м^3 , у подальшому, після підсихання, навпаки, його концентрація збільшується до $1,71 \pm 0,23$ мкг/м^3 [195]. З цього випливає, що основним джерелом селену для атмосферного повітря є поверхневий шар ґрунту. Селен – летка сполука, а тому швидко розсіюється в атмосфері [24].

Проте подальші дослідження Б.П. Сучкова та В.Г. Бардова [195] показали, що промисловий пил містить селен у концентраціях, що перевищували його вміст у ґрунті передгірської зони у 8-9 разів. Тому найбільш вірогідним джерелом надходження селену в атмосферне повітря в таких умовах є його забруднення пилом, сажею, чадним газом, вуглеводнями та іншими забруднювачами антропогенного походження.

Носіями розсіяних елементів, до яких належить селен, є аерозольні часточки. Концентрація аерозольних часточок над континентами вимірюється десятками мікрограмів в кубічному метрі повітря. Для оцінки вибіркової кумуляції селену й інших хімічних елементів в аерозолях використовують коефіцієнт аерозольної кумуляції (K_a):

$$K_a = \frac{A}{K}, \quad (1.3)$$

де: A – вміст елемента в твердій фазі аерозолі;

K – кларк цього ж елемента в гранітному шарі континентальної земної кори.

Дисперсні часточки в тропосфері видаляються з неї завдяки силі тяжіння або за рахунок вимивання атмосферними опадами. Найбільш дрібні часточки, що вимиваються дощем, знаходяться в атмосфері близько 7 діб. Вміст селену в таких дощових опадах над континентами зазвичай знаходиться в діапазоні концентрацій: 0,2-0,9 мкг/л [66].

Одним із джерел забруднення селеном повітря закритих приміщень, за даними Б.П.Сучкова [193], є дим цигарок та попел. Кожна цигарка містить у середньому $41,2 \pm 1,2$ мкг селену, а найвищий вміст мікроелемента виявлено у тютюні сигар – 0,33-1,01 мг/кг (табл. 1.10) [39].

Таблиця 1.10

Вміст селену в тютюні різного походження

Об'єкт дослідження	Концентрація селену, мг/кг
Тютюн цигарок	0,03-0,13
Тютюн сигар	0,33-1,01
Цигарковий папір	0,05

З тютюновим димом надходить до приміщення 93-97% цієї кількості селену. І все-таки, враховуючи фізіологічний об'єм вентиляції за добу, можна підрахувати, що з атмосферним повітрям до організму людини надійде не більше ніж 20 мкг селену, а з повітрям, де палять, трохи більше – близько 30 мкг селену [39, 44].

Гранично допустима концентрація селену в повітрі становить 10^{-5} мг/м³ [172].

ХАРЧОВІ ПРОДУКТИ – ОСНОВНЕ ДЖЕРЕЛО НАДХОДЖЕННЯ СЕЛЕНУ ДО ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

На сьогоднішній день відомо, що основним шляхом надходження селену до організму людини є харчовий. Встановлено, що близько 90% мікроелемента людина отримує з рослинною та тваринною їжею, в межах 10% - з питною водою, і лише вкрай незначна частка потрапляє до організму з атмосферним повітрям [163, 172, 195] .

Селен міститься практично у всіх харчових продуктах, проте в деяких з них його вміст особливо великий. Такі харчові продукти, як м'ясо, морепродукти та продукти переробки зерна містять найбільшу кількість селену. Найвища концентрація цього біотика виявилася в м'ясопродуктах із внутрішніх органів, таких як печінка та нирки. Приблизно така ж кількість селену міститься і в продуктах морського походження [44] .

М'ясо для населення деяких країн світу - таких, наприклад, як США, є головним джерелом мікроелемента, хоча й містить менші його концентрації порівняно з вмістом у внутрішніх органах та морепродуктах. Так, яловичина – найпоширеніше джерело селену для північно-американського населення, і забезпечує понад 20% його загального надходження з добовими харчовими раціонами [228, 243, 447]. Ще одним вагомим джерелом селену є деякі види круп, зернових та злакових продуктів.

Концентрація мікроелемента в окремих видах харчових продуктів у різних країнах знаходиться в досить широкому діапазоні (мг/кг сирої маси): печінка, нирки та морепродукти - 0,4 – 1,5; м'ясо - 0,1 – 0,4; зерно та зернові продукти - 0,03 – 0,8; молочні продукти - 0,01 – 0,3; фрукти та овочі - до 0,1. Необхідно відзначити, що ці величини приведені для сирих продуктів, які не пройшли кулінарну обробку [40, 44, 75]. Вміст селену в продуктах харчування значно коливається в різних регіонах світу (табл. 2.1) [172, 195, 202].

За даними Б.П. Сучкова та В.Г.Бардова [193, 195], концентрація мікроелемента в окремих харчових продуктах (табл. 2.1 та 2.2) та готових стравах (табл. 2.3) на території України (Чернівецький регіон) у середньому становить: зерно та продукти переробки зерна – $0,304 \pm 0,058$ мг/кг, хліб пшеничний – $0,28 \pm 0,100$ мг/кг, ячмінь – $0,28 \pm 0,05$ мг/кг, овес – $0,275 \pm 0,047$ мг/кг, кукурудза – $0,008 \pm 0,003$ мг/кг, м'ясо - $0,292 \pm 0,027$ мг/кг, молоко – $0,100 \pm 0,013$ мг/кг, сир - $0,3 \pm 0,04$ мг/кг, яйця – $0,022 \pm 0,004$ мг/кг, картопля – $0,142 \pm 0,021$ мг/кг, капуста – $0,064 \pm 0,039$ мг/кг, буряк червоний – $0,14 \pm 0,021$ мг/кг, морква – $0,093 \pm 0,019$ мг/кг, огірки – $0,058 \pm 0,035$ мг/кг, яблука –

Таблиця 2.1

Вміст селену (мг/кг) в основних видах харчових продуктів з різних країн Світу (G.Combs, 1997)

Харчові продукти	Країна								
	Україна ¹	Росія ²	США	Англія	Фінляндія	Нова Зеландія	Венесуела	Китай, зони	
								ендемичні по хворобі Кешана	помірні
Зерно, зернопродукти	0,3	0,006-0,6	0,03-0,66	0,02-0,53	0,005-0,12	0,004-0,09	0,132-0,51	0,005-0,02	0,017-0,11
Хліб	0,28	0,05-0,4	-	-	-	-	-	-	-
Крупи	0,008-0,28	0,01-0,2	-	-	-	-	-	-	-
М'ясо	0,29	0,1-0,4	0,05-0,27	0,05-0,14	0,01-0,07	0,01-0,04	0,17-0,83	0,01-0,03	0,05-0,25
Субпродукти	-	-	0,43-1,9	0,2-2,46	0,06-1,71	0,05-2,03	0,36-0,83	0,05-0,1	0,05-1,0
Птиця	-	0,2	0,04-0,15	0,05-0,15	0,05-0,1	0,05-0,1	0,1-0,7	0,02-0,06	0,05-0,1
Риба	-	0,15-0,45	0,19-1,9	0,1-0,61	0,18-0,98	0,03-0,31	0,32-0,93	0,03-0,2	0,1-0,6
Молоко	0,1-0,16	0,01-0,15							
Молочні продукти	0,005-0,3	0,1-0,15	0,01-0,24	0,01-0,08	0,01-0,09	0,003-0,025	0,11-0,43	0,002-0,01	0,01-0,03
Яйця	0,022	0,1-0,25	0,06-0,2	0,05-0,2	0,1-0,2	0,24-0,98	0,5-1,5	0,02-0,06	0,05-0,15
Овочі	0,06-0,14	-	0,001-0,10	0,01-0,09	0,001-0,02	0,001-0,02	0,002-2,98	0,002-0,02	0,002-0,09
Фрукти	0,004	-	0,002-0,01	0,005-0,01	0,002-0,03	0,001-0,004	0,005-0,06	0,001-0,003	0,005-0,04

Примітки: 1 - За даними Б.П. Сучкова, В.Г. Бардова [195];

2 - За даними В.А. Тутельяна и соавт. [172].

0,004±0,001 мг/кг.

Результати досліджень, отримані Н.А. Голубкиной [54, 58], свідчать, що основним джерелом селену для населення Росії, країн СНД та Балтії є зернові продукти. Питома вага надходження цього елемента з продуктами переробки зерна тут суттєво вища, ніж у США та Фінляндії, що пояснюється специфікою харчування населення, їх релігійними, соціальними, національними традиціями.

Для населення України продукти переробки пшениці забезпечують близько 50% від фізіологічної потреби у цьому важливому мікроелементі [54, 172, 193]. За даними інших вчених [36], надходження селену з продуктами переробки зерна може сягати 62%.

Таблиця 2.2

**Вміст селену в окремих продуктах харчування в Україні, мг/кг
(Б.П. Сучков, 1996)**

Продукт харчування	M±m	Продукт харчування	M±m
Хліб пшеничний	0,280±0,100	Буряк червоний	0,139±0,021
Хліб житній	0,275±0,097	Морква	0,093±0,019
Пшениця	0,304±0,058	Огірки	0,058±0,035
Жито	0,300±0,090	Яблука	0,004±0,001
Ячмінь	0,257±0,050	Молоко цільне	0,100±0,013
Овес	0,275±0,047	Сир жирний	0,298±0,039
Кукурудза	0,008±0,003	М'ясо нежирне	0,292±0,027
Горох	0,281±0,059	Яйця (цілі):	0,022±0,004
Картопля	0,142±0,021	- білок	0,008±0,003
Капуста качанна	0,064±0,039	- жовток	0,052±0,015
Цибуля ріпчаста	0,096±0,013		

Наведені дані, представлені в таблицях 2.1, 2.2 та 2.3, не лише характеризують вміст мікроелемента у продуктах харчування та готових стравах населення України, за їх даними можна наглядно оцінити кулінарні втрати селену, зумовлені нестабільністю та леткістю більшості його сполук під час термічної обробки продукту. Деякі овочі, які зазвичай містять високі концентрації селену (наприклад, спаржа), а також гриби, втрачають до 40% селену в процесі кип'ятіння [44].

Таблиця 2.3

**Вміст селену в готових стравах в Україні, мкг/порцію
(Б.П. Сучков, 1996)**

Страва	Вихід, г	M±m	Страва	Вихід, г	M±m
Борщ український	500	13,6±1,5	Омлет	110	7,7±0,9
Бульйон м'ясний	500	35,0±3,9	Сирники зі сметаною	170	5,0±0,6
Суп буряковий	500	25,3±2,8	Сир з цукром та сметаною	150	11,3±1,3
Відвар рисовий	500	6,9±0,8	Яйця відварені, 2 шт	120	2,2±0,2
Суп овочевий	500	10,5±1,2	Вінегрет	100	8,4±0,9
Розсольник	500	3,5±0,4	Гриби смажені	50	9,0±1,0
Суп рисовий з м'ясом	500	0,3±0,4	Пюре картопляне	250	15,2±1,7
Біфштекс з яловичини	75	5,1±0,6	Овочі тушковані	250	15,3±1,7
Яловичина тушкована	50	3,6±0,4	Пюре горохове	250	16,3±1,8
Котлети з яловичини	100	6,1±0,7	Каша гречана	250	16,3±1,8
Котлети зі свинини	100	6,5±0,7	Каша пшенична	250	16,0±1,9
Пиріг з м'ясом	100	5,7±0,6	Каша рисова	250	14,3±1,6
Плов	275	16,6±1,8	Макарони відварні	250	16,3±1,8
Птиця відварена	50	0,3±0,03	Чай з цукром	200	0,20,02
Сардельки шкільні	100	0,6±0,07	Молоко парне	200	16,21,8
Свинина відварена	50	0,7±0,08	Молоко пастеризоване	200	1,7±0,2
Суфле з яловичини	110	4,1±0,5	Кефір	200	5,4±0,6
Тефтельки	115	5,4±0,5	Кисіль плодово-ягідний	200	2,8±0,3
Шпроти в олії	80	11,1±1,2	Компот із сухофруктів	200	6,9±0,8
Риба смажена	150	3,2±0,4	Булка французька	100	6,7±0,7

Як зазначає Б.П. Сучков [193], втрати селену в овочевих, м'ясних, молочних стравах, стравах з яєць та фруктів сягають $78 \pm 6\%$. До такого зниження вихідного рівня селену особливо призводило додавання солі або кислоти, збільшення часу обробки.

Проте, за даними J.N. Thomson et al. [487], типові способи кулінарної обробки, такі як варка круп, запікання птиці чи риби, смаження м'яса несуттєво впливають на концентрацію селену в харчових продуктах. Менш за все під час кулінарної обробки втрачають селен борошняні та круп'яні страви – близько 10%. При цьому на борошняні страви та хліб припадає 75% залишкової кількості мікроелемента в готових харчових раціонах, на овочеві – близько 12%, на м'ясні та рибні – близько 6,5%, на інші – решта кількості селену. З їжі, призначеної безпосередньо для вживання, практично не втрачають селен хліб, парне молоко, сирі овочі та фрукти. У цих дослідженнях J.N. Thompson et al. визначали селен у готових стравах і порівнювали результат з розрахунковими величинами, отриманими в процесі дослідження необроблених продуктів, з яких ці страви були приготовані.

Вміст мінералу у пшеничному борошні на території різних країн суттєво відрізняється. Такі коливання є типовими для багатьох рослинних продуктів і залежать від природно – кліматичних, геохімічних та антропогенних чинників. Одним із факторів, здатним впливати на кількість селену в рослинних харчових продуктах, є характер самої рослини. Залежно від здатності рослин поглинати селен із селенвмісних ґрунтів, вони поділяються на 3 групи (табл. 2.4) [423].

Таблиця 2.4

**Характеристика рослин залежно від здатності поглинати селен
(I. Rosenfeld, O.A. Beath, 1964)**

Група	Характеристика групи	Вміст селену
1	Первинні накопичувачі селену (аккумулятори). Можуть містити дуже велику кількість мікроелемента. До них належать деякі види астрагалів.	Понад 1000 мг/кг сухої маси
2	Вторинні накопичувачі селену.	Не перевищує декілька сотень мг/кг сухої маси
3	Велика кількість бур'янів і більшість технічних культур, зернових та кормових трав (неаккумулятори).	Зазвичай до 30 мг/кг

Подібна класифікація представлена і в роботі Н.М.Воробця [38], де також виділено 3 групи рослин за їх фізіологічною реакцією на селен. До першої належать рослини, індиферентні до селену (градієнт концентрування менше 1-2) – це різні види осок, конюшини, дикорослі злаки, до другої – з помірним його накопиченням (градієнт концентрування 3-10) – хлібні злаки, соняшник. Третю становлять концентратори селену (з градієнтом концентрацій понад 10).

Подальші перетворення мікроелемента, що надходить з ґрунту до рослини, різні. Неаккумулятори здатні синтезувати селенвмісні амінокислоти, з яких утворюються білки, що при високих концентраціях мікроелемента приводить до дезактивації значної частини ферментів і, як наслідок – до загибелі рослин. Тому такі джерела селену є безпечними для організму живих істот.

Зовсім інші процеси відбуваються в організмі рослин-аккумуляторів. Ці рослини також використовують селен для синтезу амінокислот, проте вони не беруть участі у синтезі білків, а накопичуються в рослинних клітинах завдяки комплексоутворенню у вакуолях [66, 172]. У цьому випадку шкоди для рослин немає, проте сама рослина стає небезпечною для тварин, що її поїдають, і може спричинити токсикози.

Ще одним важливим фактором, можливо найбільш значущим, що визначає вміст селену в рослинних харчових продуктах, є біодоступність ґрунтового селену для рослин, яка значною мірою зумовлена наявністю водорозчинних сполук у ґрунті [260]. У закислених, сильно заболочених місцях доступність мікроелемента, незважаючи на високий вміст у ґрунті, може бути досить низькою. Тут велику роль відіграє утворення нерозчинних комплексів чотирьохвалентного селену з залізом та іншими металами. У ґрунтах, що мають лужну реакцію, більша частина селену знаходиться в окисленій формі (Se^{6+}) у вигляді селенату, який легко засвоюється рослинами [172].

Селен, як і інші розсіянні елементи, нерівномірно розподіляється по складових рослин. Крім того, вміст мікроелемента в рослинах - досить динамічна величина. По-перше, його концентрація в органах, які щорічно утворюються і відмирають, збільшується протягом вегетаційного періоду. У звичайних умовах концентрація може змінюватись у декілька разів, а в умовах біохімічних аномалій - значно більше. По-друге, сильний вплив чинять дощі, які активно змивають та вимивають органічні сполуки селену з поверхні листя та молодих пагонів. Після сильного дощу концентрація мікроелемента в листі може зменшуватись у декілька разів [66].

І останнім з переліку найбільш важливих чинників зміни концентрації селену в органах рослин є антропогенна діяльність людини. Прямим шляхом

збільшення концентрації біотика в рослинах є збагачення селеном добрив, які використовуються для підживлення рослин. Таким шляхом активно скористалася Фінляндія, завдяки чому суттєво збільшилася концентрація селену у продуктах рослинного і тваринного походження і, як наслідок, зріс рівень селензабезпеченості населення [298].

Збільшується рівень селену, як вже зазначалось у першому розділі, у результаті забруднення атмосфери при згоранні палива або осіданні промислових викидів на листках рослин, на поверхні ґрунту, а також внаслідок забруднення водоймищ. Проте у дослідженнях, проведених у США [44], у домашньої худоби, випас якої постійно відбувався поблизу електростанцій, що працюють на кам'яному вугіллі, спостерігається дефіцит селену. Цей факт дозволяє припустити, що завислий у повітрі селен існує у формі інертного елементарного селену, нерозчинних селенідних солей, які недоступні для поглинання рослинами. Звідси випливає той факт, що збільшення вмісту селену в атмосферному повітрі внаслідок антропогенної діяльності суттєво не впливає на його концентрацію в харчових продуктах.

Разом з тим, вищезазначене не зменшує ролі техногенного забруднення довкілля у зниженні концентрації селену як у продуктах харчування, так і в організмі людини [154, 482]. Підтвердженням цього, поряд з літературними даними [172, 418], є отримані нами результати досліджень [12, 78] в одній з найбільш індустріально розвинених областей України - Дніпропетровській, масштаби забруднення навколишнього середовища якої досягли критичного рівня [126, 202]. Особливу роль у цьому випадку відіграють важкі метали (ВМ) – глобальні забруднювачі довкілля на сьогоднішній день [172, 385]. Через численні взаємодії селену з забруднювачами довкілля – свинцем, ртуттю, кадмієм, миш'яком тощо можуть формуватись випадки селенового дефіциту у тварин та людини, викликаного саме ВМ, незважаючи на достатній рівень самого мікроелементу в ґрунтах та рослинах, підтвердженням чого виявилися дані, отримані різними вченими [44, 324, 335, 423], та результати власних досліджень, про що йтиме мова у подальших розділах.

Оскільки головним джерелом надходження селену до організму людини на території нашої держави є пшеничне борошно, більше уваги, на нашу думку, слід приділити саме цьому виду харчової сировини.

Концентрація селену в пшеничному борошні, як вже зазначалось, широко варіює не лише в різних країнах світу, але й всередині однієї країни. На території Російської Федерації вміст селену у пшеничному борошні становить 0,08-0,6 мг/кг, у США - 0,03-0,66 мг/кг, для Німеччини коливання вмісту цього біотика характерне в межах 0,03-0,88 мг/кг, для Венесуели - 0,132-0,51 мг/кг.

Проте існують країни з суттєвим дефіцитом цього мікроелемента в борошні. Так, у пшеничному борошні на території Фінляндії вміст селену становить 0,005-0,12 мг/кг, у Новій Зеландії - 0,004-0,09 мг/кг, у ендемічних по хворобі Кешана та помірних зонах Китаю - 0,005-0,11 мг/кг [155, 171, 172]. Вміст мікроелемента в пшеничному борошні окремих областей України – Волинської, Рівненської, Житомирської, частково Київської становить близько 70 мкг/кг [54], що пояснюється наявністю на території цих областей кислих, сильно зволжених, заболочених ґрунтів, у яких селен мало доступний для рослин.

Враховуючи вкрай обмежені дані щодо вмісту селену в зерні пшениці та продуктах переробки зерна, їх провідну роль у забезпеченні населення України мікроелементом, нами досліджені концентрації біотика в пшеничному борошні на прикладі Дніпропетровської області - промислово розвинутого регіону центрально-лівобережної частини України.

Отримані дані свідчать про достатньо високий вміст мікроелемента в такому виді харчової сировини (табл. 2.5). Проте, на жаль, вміст селену в харчових продуктах в цілому, і в борошні, зокрема, на сьогоднішній день не регламентується санітарним законодавством, що ускладнює повну його гігієнічну оцінку, а висновки можна зробити лише порівняно з аналогічними даними літератури. Оскільки селен є життєво необхідним елементом, проте з існуючим порогом токсичності, питання гігієнічної регламентації його концентрації у продуктах харчування необхідно вирішити в найкоротші строки.

Таблиця 2.5

Порівняльний вміст селену в пшеничному борошні промислово розвинутої території ($M \pm m$)

Вид борошна	Концентрація селену, мг/кг
Місцеве, вирощене на території Дніпропетровської області	0,178±0,005
Змішане, з урахуванням привізного зерна з інших областей України	0,182±0,016

Порівняння середнього вмісту селену в борошні Дніпропетровської області, отриманого в результаті власних досліджень [45, 116], із даними літератури свідчить про його відповідність концентраціям, характерним для Російської Федерації, США, Німеччини, Венесуели. Проте вміст біотика в

пшеничному борошні на території області вищий, ніж у країнах з низьким вмістом селену в продуктах харчування – Фінляндії, Новій Зеландії, ендемічних та помірних зонах Китаю [44, 78, 172]. Середня концентрація селену на території області дещо вища, ніж на території Одеської області (0,088-0,145 мг/кг) [209]. Вміст селену в пшеничному борошні області також вищий порівняно з іншими областями України – Волинською, Рівненською, Житомирською, частково Київською, де вміст селену в зерні пшениці становить близько 70 мг/кг [54].

Порівняно з даними [193, 195], за якими концентрація селену в пшеничному зерні та хлібобулочних виробів на території України становить $0,280 \pm 0,100$ мг/кг - $0,304 \pm 0,058$ мг/кг, середня концентрація елемента в пшеничному борошні на території Дніпропетровської області нижча, що пов'язано, як вже зазначалось, з особливостями джерел забруднення, кліматичними й геохімічними факторами, ландшафтною специфікою та рівнем доступності мікроелемента для рослин [155], з суттєвими його втратами в процесі розмолу – до 10-30% [44, 193], а також із чутливістю методу визначення, який не завжди наводиться авторами. Таким чином, промислово розвинутий центрально-лівобережний регіон України - Дніпропетровську область можна віднести до територій із середнім вмістом селену в пшеничному борошні.

Оскільки частка привізного зерна порівняно зі всією кількістю зерна, вирощеного безпосередньо на території області, незначна – 30%, а території, з яких в основному завозять зерно - Кіровоградська, Запорізька та Харківська області, межують безпосередньо з Дніпропетровською областю, суттєвого впливу на кількість селену вона не чинить. Тобто вміст біотика у найбільш вагомому джерелі надходження селену до організму людини (продукти переробки зерна) в основному залежить від місцевих умов вирощування пшениці [137].

У процесі аналізу отриманих нами результатів встановлена важлива закономірність збільшення концентрації селену на 19% у пшеничному борошні, отриманому із зерна, вирощеного на території контрольних, непромислових районів порівняно з промислово розвинутими територіями Дніпропетровської області [116] (рис. 2.1). Такий факт дозволяє припустити, що рівень забруднення довкілля істотно впливає вже на цьому етапі міграційних процесів біотика. Такі результати зумовлені впливом низки техногенних забруднювачів. Проте встановлені нами дані свідчать про домінуючу роль у цьому процесі важких металів, які виступають антагоністами селену. Так, доведено існування лінійного взаємозв'язку середньої сили та від'ємного напрямку між мікроелементами в бінарних системах свинець-селен ($r = -0,37$), кадмій-селен

($r = -0,34$), що свідчить про те, що антропогенний вплив, поряд з іншими факторами природного характеру (про що більш детально описано вище) відіграє суттєву роль у формуванні міграційного пулу селену вже на етапі конкурування за надходження мікроелемента до організму рослини.

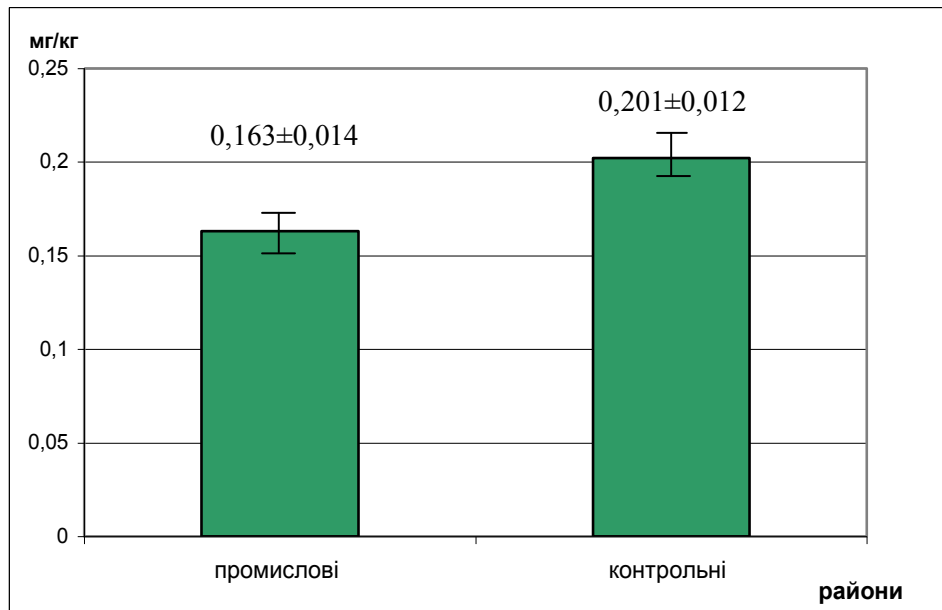


Рис. 2.1. Концентрація селену в пшеничному борошні із зерна, вирощеного на території Дніпропетровської області

Аналіз концентрацій селену залежно від якості борошна та технології зернопереробки виявив такі важливі закономірності (рис. 2.2). Так, у пшеничному борошні вищого ґатунку вміст селену суттєво нижчий ($0,156 \pm 0,006$ мг/кг) порівняно з борошном першого та другого ґатунків ($0,180 \pm 0,008$ мг/кг та $0,204 \pm 0,014$ мг/кг відповідно) – на 13% та 24% ($p < 0,01$) [137].

Причиною такої різниці є звільнення зерна при його переробці від висівків, у яких міститься найбільша кількість мікроелементів, у результаті більш ретельної обробки пшеничного зерна при виготовленні борошна вищого ґатунку. У результаті втрачаються есенціальні речовини, особливо ті, що містяться в надзвичайно малих концентраціях, що характерно також для селену. Подібні результати отримані також у результаті досліджень, проведених зарубіжними вченими [303].

Отримані нами результати ще раз підтверджують існуючі дані про те, що при розмолі зерна концентрація селену в отриманому продукті знижується лише на 10-30%. Таким чином, вміст селену в зернопродуктах нижчий, ніж у вихідному зерні, що не характерно для деяких інших мікроелементів [44].

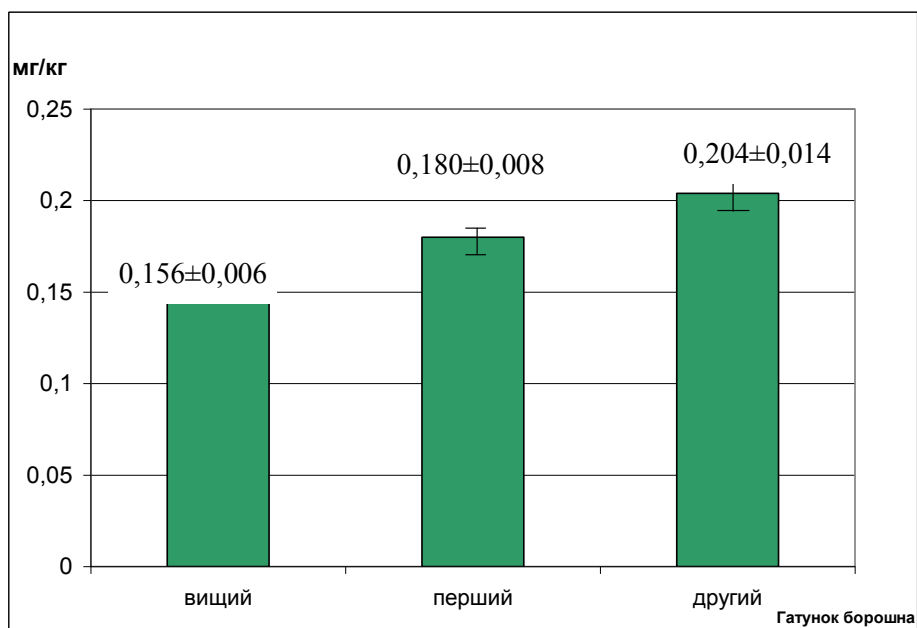


Рис. 2.2. Концентрація селену в пшеничному борошні залежно від його гатунку

Вміст селену в раціонах харчування формує рівень його фактичного добового надходження до організму дорослих людей, коливається в широких межах та залежить від вмісту елемента в ґрунтах природних угідь, у питній воді, у продуктах харчування та від харчових звичок населення.

Результати епідеміологічних досліджень забезпеченості селеном населення різних країн Світу дозволяють виділити три групи за цим показником – з низьким, середнім та високим рівнем вживання (табл. 2.6) [172, 483].

Таблиця 2.6

**Класифікація добової забезпеченості селеном населення
(В.А.Тутельян и др., 2002)**

Рівень селензабезпеченості населення	Рівень вживання селену, мг/добу
Низький	0,011-0,056
Середній	0,066-0,125
Високий	0,196-0,250

Згідно з такою класифікацією, забезпеченість мікроелементом населення різних країн широко варіює (табл. 2.7) [172, 183]. Так, рівень селензабезпеченості населення Англії, Фінляндії, частково Нової Зеландії та селендефіцитних районів Китаю характеризується як низький. Добове надходження селену до організму людини на території Нідерландів, Франції, Японії, частково Нової Зеландії відповідає середньому рівню. Для населення Канади, США, Італії та Венесуели характерний високий рівень селензабезпеченості.

Таблиця 2.7

Рівень добової забезпеченості селеном населення різних країн Світу

Країна	Рівень вживання селену, мг/добу
Канада	0,11 - 0,22
Нідерланди	0,11
США	0,071 - 0,211
Франція	0,106
Англія	0,06
Нова Зеландія	0,025 - 0,071
Японія	0,100
Фінляндія (до 1985 р.)	0,069
Селендефіцитні райони Китаю	0,0088 - 0,017
Італія	0,141
Венесуела	0,335

Важливим є питання фізіологічної добової потреби людини в селені. Мінімальна потреба в селені встановлена згідно з рівнями, які попереджують виникнення ендемічних захворювань за даними для селендефіцитних провінцій Китаю – 21 мкг/добу для чоловіків та 16 мкг/добу для жінок. У селен-адекватних регіонах мінімальна кількість вживання селену для чоловіків становить 40 мкг/добу, для жінок – 30 мкг/добу [362]. ФАО ВООЗ рекомендує тимчасові гігієнічні нормативи й безпечні рівні вживання деяких мікроелементів з урахуванням мінімальної фізіологічної потреби, оптимальної потреби організму в мікроелементі та допустимого добового навантаження з урахуванням порогу токсичності елементів.

Згідно з дослідженнями [181, 399], розроблені різні порогові рівні надходження хімічних елементів, серед них селену, за ефектом токсичності, які викликають дефіцит чи зумовлюють нормальний їх вміст в організмі людини (табл. 2.8). Такі дані щодо «оптимуму» - це міжнародні норми (табл. 2.9) [77, 362], рекомендовані для щоденного вживання, які були встановлені розрахунковим методом без оцінки стану здоров'я населення у пролонгованих епідеміологічних спостереженнях та є дещо суперечливими.

Таблиця 2.8

Види біоефекту селену за рівнем його добового надходження до організму людини

Вид біоефекту	Пороговий рівень надходження селену до організму людини, мг/добу
Поріг токсичності	5,0
Дефіцит	0,005
Оптимум	0,05-0,07

Так, згідно з рекомендаціями ФАО/ВООЗ та даними інших вчених [44, 132, 183, 362, 494], добова потреба у селені становить 50-200 мкг, проте, згідно з «оптимумом» норм рекомендованого його щоденного вживання, ці величини становлять лише 50 - 70 мкг/добу. За даними [386] адекватна доза селену для дорослих залежно від регіону проживання коливається від 50 до 200 мкг/добу і становить не менше 70 мкг для дорослих чоловіків та 55 мкг для дорослих жінок (мінімум 1 мкг/кг/добу). Ряд дослідників вважають [163, 209, 229, 407], що оптимальні дози селену знаходяться на рівні 0,0025-0,0033 мг/кг маси тіла. У дозі 0,05-0,1мг/кг селен здійснює позитивний вплив на організм людини [36].

Норми добового вживання селену на території нашої держави наближені до міжнародних стандартів, хоч мають деякі відмінності [130]. Так, потреба жіночого дорослого населення у мікроелементі в Україні встановлена на рівні 50 мкг/добу, тобто дещо нижче порівняно з рівнями, рекомендованими у США (55 мкг/добу).

Оскільки більша частина селену надходить до організму людини харчовим шляхом (понад 90% - з продуктами харчування, близько 10% - з питною водою) на основі вивчення харчових раціонів населення можна встановити реальний рівень середньодобового надходження мікроелемента до організму людини.

Рівні середньодобового вживання селену, рекомендовані в США

Категорія населення	Стать	Вік, фізіологічний стан	Селен, мкг/добу
Діти грудного віку	-	0-6 місяців	10
		6-12 місяців	15
Діти дошкільного та молодшого шкільного віку	-	1-6 років	20
		7-10 років	30
Підлітки	хлопчики	11-14 років	40
	дівчатка	11-14 років	45
Юнацький вік	юнаки	15-18 років	50
	дівчата	15-18 років	50
Дорослі	чоловіки	19 років і старші	70
	жінки	19 років і старші	55
Вагітні	-	-	65
Матері-годувальниці	-	-	75

Незважаючи на домінуючу квоту харчового шляху надходження мікроелемента до організму людини, дані щодо його вмісту в харчових раціонах населення України вкрай обмежені. Так, згідно з даними Б.П. Сучкова [193], найвищий вміст селену в наборі харчових продуктів ізокалоричного стандартного раціону (3000 ккал) до їх кулінарної обробки виявлено в Південному регіоні України, найнижчий – у Донецько-Придніпровському (рис. 2.3). Для жителів Чернівецької області вміст біотика становить $0,397 \pm 0,040$ мг/раціон. Оскільки, як зазначає автор, фактичний раціон дорослого населення області відрізняється від стандартного і за калорійністю, і за якісним складом, тому середній вміст селену в наборі харчових продуктів фактичного раціону населення Чернівецької області становить $0,273 \pm 0,026$ мг/раціон у гірсько-передгірській зоні та $0,233 \pm 0,023$ мг/раціон у лісостеповій зоні.

Для характеристики рівня надходження мікроелемента в організм мешканців центрально-лівобережної частини України – Дніпропетровської області нами було застосовано 2 методи – розрахунковий (анкетно-опитувальний) метод та метод лабораторного дослідження фактичних добових раціонів дорослого населення віком 18-59 років обох статей у різних вікових

категоріях, які мешкають у промисловому (м. Дніпропетровськ) та непромисловому, «контрольному» містах (м. Новомосковськ) [15, 78].

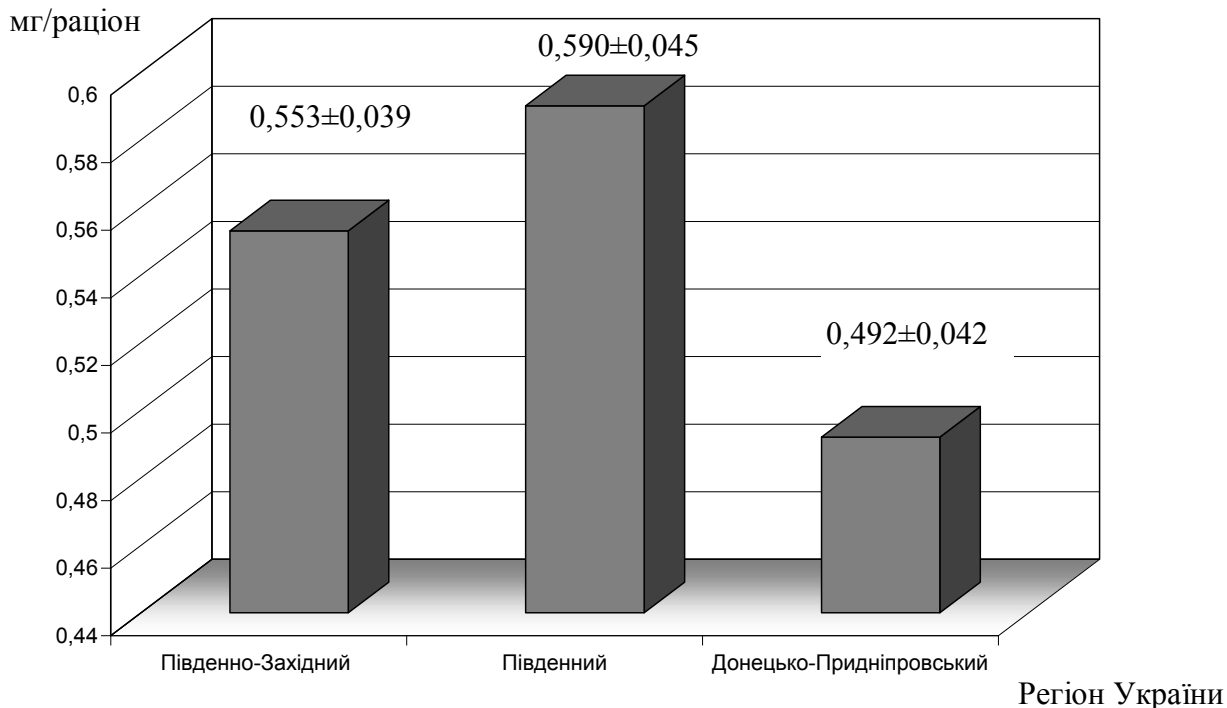


Рис. 2.3. Вміст селену в наборі харчових продуктів ізокалоричного стандартного раціону населення України

Для аналізу щоденного харчування населення нами був використаний метод добового (24-годинного) відтворення харчування, рекомендований ВООЗ [206]. Визначалися основні продукти харчування, страви добових харчових раціонів та вміст продуктів харчування, їх вагову частку у кожній готовій страві. Розрахунок вмісту селену в них проводили за методичними рекомендаціями Р.Д. Габовича та Б.П. Сучкова [194].

Згідно з отриманими даними, рівень надходження селену, в цілому для дорослого населення області, становить 112,2 мкг/добу (рис. 2.4), що відповідає нормам фізіологічних потреб населення України в цьому мікроелементі [130].

Проте слід зазначити, що норматив фізіологічної добової потреби в селені встановлено за показником споживання [132, 172], що забезпечує максимальну активність глутатіонпероксидази плазми крові (GPX3) – селенвмісному ферменту, що, поряд з іншими глутатіонпероксидазами організму людини, формує антиоксидантний захист та є важливим біомаркером рівня селензабезпеченості населення. Проте антиоксидантний захист забезпечує ще один фермент – глутатіонпероксидаза еритроцитів (GPX1) [220], яка проявляє максимальну активність при вживанні 120 мкг/добу селену і, поряд з

глутатіонпероксидазою сироватки крові, відіграє важливу роль у знешкодженні продуктів перекисного окиснення.

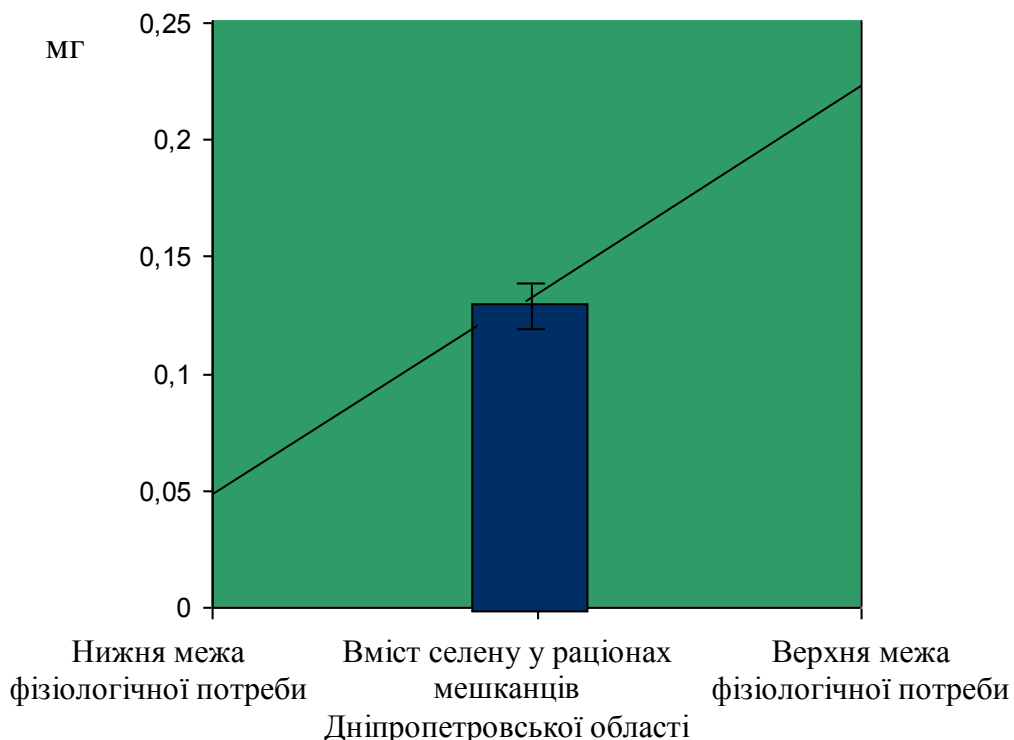


Рис. 2.4. Вміст селену у добових харчових раціонах дорослого населення, мг

Таким чином, встановлений на сьогоднішній день норматив добового споживання селену не забезпечує оптимального рівня мікроелемента в організмі людини і потребує перегляду для створення максимально адекватної дози, яка б забезпечила оптимальну активність усіх селенвмісних ферментів [415].

Аналізуючи дані [193] розрахунку вмісту селену в харчових раціонах після кулінарної обробки вихідних продуктів, можна помітити суттєву різницю результатів, отриманих автором, з нашими даними.

Так, згідно з розрахунками, вміст селену в готовій для вживання їжі становить 289 ± 22 мкг/добу в середньому по Україні, 294 ± 21 мкг/добу - у Південно-Західному, 313 ± 24 мкг/добу - у Південному, 261 ± 22 мкг/добу - у Донецько-Придніпровському регіонах. Таку розбіжність із отриманими нами даними можна пояснити тим, що в цьому випадку автор проводив розрахунки для набору харчових продуктів стандартного ізокалоричного раціону. Фактичний же раціон харчування, що мав місце в проведених нами дослідженнях [15, 78], суттєво відрізнявся від стандартного та збігався з

даними того ж автора щодо фактичних раціонів мешканців Чернівецької області: у гірсько-передгірській зоні - 145 ± 14 мкг, лісостепової - 124 ± 12 мкг.

Як зазначає Б.П. Сучков [193], вміст селену у фактичних раціонах дорослого населення визначається зональними особливостями вмісту рухомих форм селену в ґрунті природних угідь. Враховуючи, що для приготування їжі в домашніх умовах 38,6% населення віддає перевагу продуктам місцевого виробництва, купленим на базарі, 53,9% - продуктам вітчизняного виробництва, в тому числі і місцевого, з магазину, і лише 7,6% населення споживає продукти зарубіжного виробництва, цілком логічним є залежність рівня надходження селену до організму населення того чи іншого регіону від його вмісту в продуктах рослинного та тваринного походження цієї ж території [15, 137].

Надзвичайно важливим фактором, який істотно впливає на концентрацію селену в кінцевому продукті харчування, що його споживає людина, є кулінарна обробка їжі, про що більш детально вже йшла мова на початку розділу.

Результати вмісту селену в добових харчових раціонах, отриманих розрахунковим та лабораторним методами [78, 137], наведені в табл. 2.10 та свідчать про відсутність суттєвої різниці між зазначеними методами дослідження. Тобто з високим рівнем достовірності можна використовувати як анкетно-опитувальний метод для виявлення стану реального добового надходження селену до організму людини (особливо це стосується неорганізованих колективів), так і лабораторний аналіз готових харчових раціонів (особливо для організованих колективів).

Таблиця 2.10

Порівняльна оцінка вмісту селену в харчових раціонах ($M \pm m$)

Місто	Метод дослідження	Концентрація, мг/добу
Промислове	лабораторний	$0,108 \pm 0,0024$
	розрахунковий	$0,110 \pm 0,0014$
Контрольне	лабораторний	$0,117 \pm 0,0035$
	розрахунковий	$0,114 \pm 0,0013$
Добова потреба (ВООЗ)		0,05-0,2

Вибір методу визначення селену в харчових раціонах залежить від низки факторів. Так, анкетно-опитувальний метод є більш трудоміским, потребує

сумлінного ставлення з боку суб'єкта дослідження, ретельності записів кількості і складу продуктів, що споживаються за добу. Лабораторний метод потребує наявності необхідного обладнання, реактивів і фахівців для проведення необхідних досліджень концентрацій мікроелемента.

У проведених дослідженнях ми зупинилися не лише на визначенні вмісту селену в добових харчових раціонах всього дорослого населення області. Нами виконаний порівняльний аналіз вмісту мікроелемента у харчових раціонах залежно від території проживання з урахуванням техногенного фактору, а також статі та вікових особливостей населення.

Так, встановлено [78], що доросле населення, яке мешкає у промисловому місті, в цілому, отримує менше есенціального мікроелемента порівняно з мешканцями контрольного, умовно «чистого» міста – на 8,3% (рис. 2.5) та 3,5% (табл. 2.11) (відповідно, за лабораторним та розрахунковим методами) ($p < 0,01$). Такий факт можна пояснити наявністю більшого рівня антропогенного забруднення довкілля, що впливає на рівень надходження селену до рослин і тваринних організмів, які є продуктами харчування людини. Нами встановлений лінійний взаємозв'язок середньої сили та від'ємного напрямку між провідними забруднювачами довкілля регіону - ВМ (свинцем та кадмієм) з одного боку, і селеном – з іншого ($r = -0,35$ для свинцю та $r = -0,31$ для кадмію).

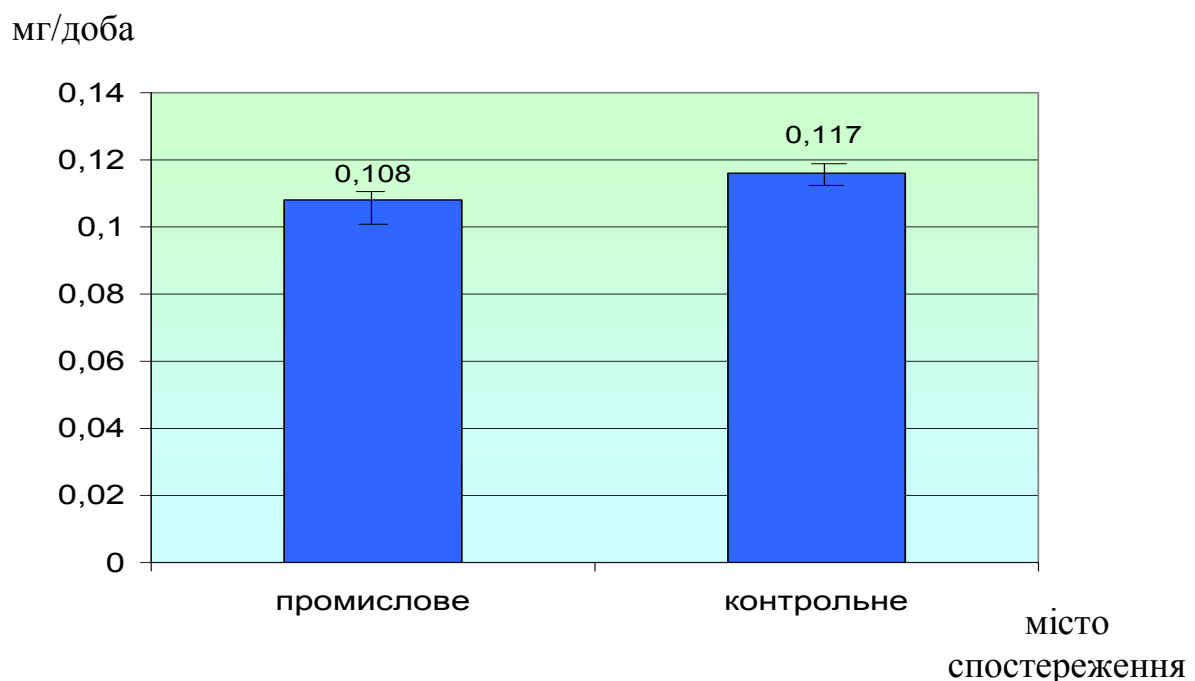


Рис. 2.5. Концентрація селену у харчових раціонах залежно від території проживання

Цікавими виявилися дані щодо відмінностей вмісту біотика у щоденних раціонах залежно від статі [137] (табл. 2.9). Так, добове надходження мікроелемента для всього дорослого населення виявилось на 18,2% ($p < 0,001$) вищим для чоловіків – $0,121 \pm 0,002$ мг/добу по відношенню до жінок – $0,099 \pm 0,002$ мг/добу. Така ж закономірність спостерігається і за окремими віковими категоріями: на 20,8% - для вікової категорії 18-29 років, на 24,6% - для 30-39-літніх та на 7,4% для людей старшої вікової категорії 40-59 років.

Таблиця 2.11

Вміст селену у фактичних харчових раціонах, мг/добу ($M \pm m$)

Стать	Вікова група, роки	Місто спостереження	
		промислове	контрольне
Чоловіча	18-29	$0,120 \pm 0,003$	$0,121 \pm 0,003$
	30-39	$0,122 \pm 0,003$	$0,119 \pm 0,005$
	40-59	$0,121 \pm 0,003$	$0,117 \pm 0,003$
	18-59	$0,121 \pm 0,002$	$0,119 \pm 0,002$
Жіноча	18-29	$0,095 \pm 0,003$	$0,106 \pm 0,003$
	30-39	$0,092 \pm 0,003$	$0,115 \pm 0,004$
	40-59	$0,112 \pm 0,004$	$0,106 \pm 0,005$
	18-59	$0,099 \pm 0,002$	$0,109 \pm 0,002$
Обидві статі	18-29	$0,108 \pm 0,002$	$0,114 \pm 0,002$
	30-39	$0,107 \pm 0,002$	$0,117 \pm 0,004$
	40-59	$0,117 \pm 0,002$	$0,112 \pm 0,003$
	18-59	$0,110 \pm 0,001$	$0,114 \pm 0,001$

Таким чином, найбільші статеві відмінності добового надходження селену спостерігаються у віці 30-39 років, що є цілком закономірним, адже на таку категорію припадає максимальна фізична активність для чоловіків і, отже, збільшення споживання харчових продуктів, та свідоме зниження споживання хлібобулочних виробів жіночим населенням задля збереження належних фізичних форм.

Що ж стосується статевих відмінностей у кількості мікроелемента залежно від вікових особливостей, то вони практично відсутні серед чоловіків, що, на нашу думку, пов'язано з однорідністю кількості й складу спожитої їжі в різних вікових категоріях.

Жінки, які мешкають у промисловому місті, у віці 18-29 років вживають селену у 1,2 разу менше порівняно з жінками 40-59-річного віку ($p < 0,001$). У цьому випадку можна припустити наявність аліментарного фактору – зниження кількості спожитої їжі жінками молодшого віку через постійний контроль власної ваги, більш виражені порушення режиму харчування порівняно з жінками 40-59-річного віку.

Слід зазначити, що, незважаючи на достатній рівень добового надходження селену до організму мешканців центрально-лівобережної частини країни, така кількість мікроелемента, особливо для жіночого населення, не відповідає оптимальному рівню. А згідно з даними [195], отриманими на підставі натурних спостережень та експериментальних досліджень, оптимальна доза селену для організму «стандартної людини» взагалі становить 160 мкг/добу. Тобто фактичні харчові раціони на сьогоднішній день не забезпечують організм необхідною кількістю селену, хоч і відповідають вимогам чинного законодавства України щодо мінімальних фізіологічних потреб організму дорослої людини в цьому мікроелементі (відповідно 50 мкг/добу для жінок та 70 мкг/добу для чоловіків) [172, 195].

Стосовно вмісту селену у харчових раціонах інших категорій населення, зокрема дітей та підлітків, а також добового вживання мікроелемента хворими людьми, тут можна виявити розбіжності у кількості щоденного надходження мікроелемента залежно від регіону проживання, особливостей харчових уподобань тощо.

Так, за даними М.В. Копитько и соавт. [90] середній вміст мікроелемента в раціонах муніципальних дитячих садків м. Москви становив $21,5 \pm 4,6$ мкг/раціон. Враховуючи, що в дитячому садку дитина отримує 80% усіх харчових речовин та енергії, рівень добового надходження селену в такому випадку становить $26,8 \pm 5,9$ мкг/добу, що перевищує рекомендовану норму в 1,34 разу. Вміст селену у раціонах харчування дитячого садку оздоровчого типу становив $21,9 \pm 4,9$ мкг/раціон, що обумовлює надходження селену до організму дитини на рівні $27,34 \pm 6,06$ мкг/добу, що суттєво не відрізняється від звичайних дитячих садків.

Згідно з даними В.А. Тутельяна та С.А. Хотимченко [200], вміст селену у середньодобовому харчовому раціоні дітей-дошкільнят становить 45,1 мкг, що у 2,26 разу перевищує рекомендовані величини. Тобто існуючі на сьогоднішній день меню-розкладки харчових раціонів дітей-дошкільнят забезпечують повною мірою потребу організму дитини в цьому мікроелементі.

Вміст селену у середньодобових харчових раціонах інших категорій населення, за даними цих же авторів [200] такі: школярі – 47,2 мкг, студенти

училища – 59,9 мкг, хворі у лікарні – 52,1 мкг. Таким чином, харчові раціони школярів і студентів училищ відповідають рекомендованим величинам, враховуючи в цілому середній вік школярів та студентів. Що стосується раціонів харчування у лікарнях, він не відповідає встановленим нормам, а також рекомендованим величинам для різних фізіологічних станів – вагітні жінки та жінки-годувальниці.

Вміст мікроелемента в продуктах дитячого харчування має такі ж тенденції, як і в продуктах харчування для дорослих, тобто м'ясні та зернові продукти містять найбільші його концентрації, а овочі та фрукти – найменші [44, 439]. Як видно з даних таблиці 2.10, продукти для грудних дітей, які приготовані на м'ясній основі, містять більше селену порівняно з продуктами на основі молока чи соєвого білка, а порошкоподібні поживні речовини на основі казеїну для спеціальних медичних призначень – дієтотерапія порушень метаболізму амінокислот та стани, пов'язані з порушеннями всмоктування, містять низькі концентрації мікроелемента. Поживні розчини для використання в медичній практиці, що виробляються на основі гідролізату казеїну, також містять більше мікроелемента порівняно з розчинами на основі суміші амінокислот, які містять дуже низькі його концентрації. Таким чином, спеціально приготовані раціони для харчування грудних дітей та парентерального харчування хворих містять селен в адекватній кількості відповідно до потреб та стану організму.

Завершуючи цей розділ, на нашу думку слід зупининись на тому факті, що протягом ХХ століття відбувалися суттєві зміни у способі життя значних груп населення. Фізіологічні потреби людини у вітамінах, мінеральних та біологічно активних речовинах формувалися протягом всього періоду еволюції. Обмін речовин людини адаптований до тієї кількості біологічно активних речовин, які наші пращури отримували зі значним об'ємом натуральної їжі, що відповідало значним енерговитратам на рівні 4000-5000 ккал. У сучасної людини формування дефіциту мікроелементів, серед них і селенового, є прямим наслідком зниження енерговитрат і відповідного зменшення загальної кількості вживання їжі, а також зміни способу життя.

Інша причина дефіциту мікронутрієнтів – збільшення споживання продуктів, що вироблені за інтенсивними харчовими технологіями. Відомо, що така продукція може містити значно менші кількості біологічно активних речовин, ніж продукція, яка вироблена за класичною технологією.

Суттєвий внесок у формування полінутрієнтних дефіцитів вносить споживання рафінованих продуктів (білий хліб, цукор), які практично не містять мікронутрієнтів. Крім того, необґрунтовані обмеження у харчуванні,

незбалансовані модні дієти, етнічні та шкідливі звички роблять свій внесок у формування дефіциту мікроелементів та їх розповсюдження серед населення.

Таблиця 2.10

Вміст селену в готових харчових раціонах

Продукт	Вміст селену	
	мг/кг сирії маси	мг/кг сухої маси
Продукти для грудних дітей:		
на основі молока	0,004-0,027	
на основі сої	0,004-0,030	
на основі м'яса	0,046-0,070	
на основі казеїну для спеціальних медичних цілей (порошки)		0,048-0,120
Підкріплююче харчування та харчові препарати в тубах:		
на основі молока	0,005-0,045	
на основі сої та казеїну	0,013-0,020	
змішані продукти	0,037-0,056	
Раціони з певним хімічним складом (порошкоподібні):		
яєчний альбумін з невеликою кількістю залишку		0,224-0,351
яєчний альбумін з помірним вмістом азоту		0,388-0,886
яєчний альбумін з низьким вмістом азоту		0,503-0,570
казеїновий гідролізат		0,052-0,071
амінокислотна суміш		0,001-0,011
Розчини для парентерального харчування:		
казеїновий гідролізат	0,037 (0,032-0,041)	0,324
казеїновий гідролізат, розведений 1:1 50% розчином декстрази	0,019 (0,017-0,020)	0,093
суміш амінокислот	0,001	0,010

МЕТАБОЛІЗМ СЕЛЕНУ: ВСМОКТУВАННЯ, БІОДОСТУПНІСТЬ ТА РОЗПОДІЛ В ОРГАНІЗМІ

Біокінетика селену в організмі людини формується такими головними процесами, як надходження, всмоктування, розподіл, накопичення та елімінація [402]. Так, шляхами надходження селену, як і інших хімічних елементів, в організм є шлунково-кишковий тракт, легені та шкіра. Проте, оскільки харчові продукти та питна вода є основним джерелом надходження мікроелемента, переважна більшість сучасних наукових даних щодо всмоктування та подальшого метаболізму цього біотика в організмі стосується саме шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Метаболізм селену найбільшою мірою вивчено в експериментальних умовах, у той час, як дані щодо його перетворень в організмі людини досить обмежені.

Як відомо, навіть при достатньому надходженні селену з харчовими продуктами забезпеченість ним організму людини визначається його біодоступністю, а це, в свою чергу - хімічною формою мікроелемента [36, 163, 243, 480].

Селен надходить в організм людини і тварин у вигляді органічних та неорганічних форм. Природними формами селену є селеномісні амінокислоти – селенометіонін (Se-Met) та селеноцистеїн (Se-Cys). Штучні джерела селену – дієтичні добавки, що використовуються в разі недостатнього надходження мікроелемента до організму, здебільшого містять селен у вигляді селеніту чи селенату натрію, а також у формі органічних сполук мікроелемента мікробного походження [172, 431].

Всі ці сполуки всмоктуються в організмі, проте з різною активністю [402]. У дослідях на щурах показано високу ефективність всмоктування мікроелемента у вигляді селенату, селенометіоніну та селеноцистеїну, яка становить 92%, 91% та 81% відповідно [377]. При цьому величини абсорбції селену з селенату та селенометіоніну були практично однаковими (рис. 3.1).

Низка досліджень по вивченню всмоктування сполук селену проведена М.Н. Raghib et al. [412]. На щурятах-сисунах вивчались особливості всмоктування ^{75}Se -селеніту та ^{75}Se -селенометіоніну, які вводились у шлунок у складі жіночого молока, коров'ячого молока та суміші «Симілак». Всмоктування ^{75}Se -селеніту із трьох дієт не відрізнялось і становило 32% на 8 день життя, поступово збільшуючись до 46% на 20 день вигодовування. Рівень абсорбції селенометіоніну виявився практично в 2 рази вищим і на 15 день дослідження становив 82% для жіночого молока та 72% - для

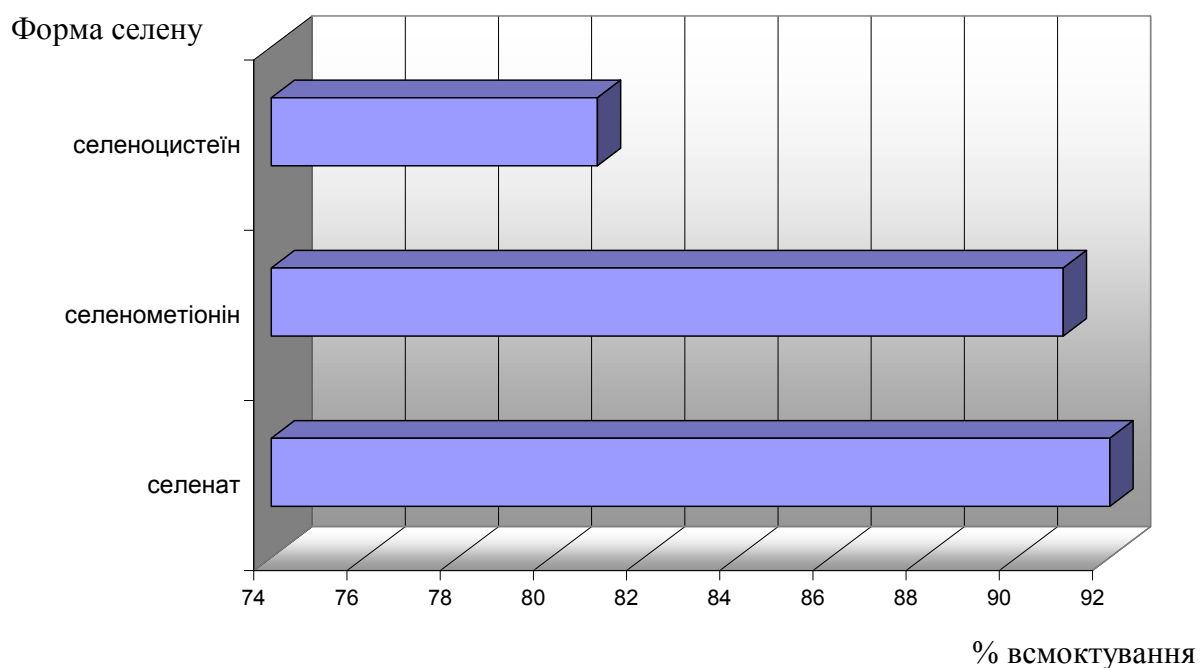


Рис. 3.1 Вплив форми селену на величину його абсорбції

коров'ячого й адаптованої суміші (рис. 3.2). З віком тварин всмоктування селенометіоніну дещо знижувалось. У дослідженні встановлено, що немічений селенат, який додавали до дієти, не конкурував при всмоктуванні ні з селенітом, ні з селенометіоніном.

При вивченні всмоктування різних форм селену у людини в останні десятиліття широко використовують стабільні ізотопи цього біотика, що пов'язано як з безпекою таких досліджень для людини, так і з появою нової високочутливої апаратури. Ізотопний метод – один з найбільш точних, який дозволяє чітко відстежити кінетичний шлях міграції будь-якого хімічного елемента в організмі людини. Зазвичай використовуються рідкі природні ізотопи ^{74}Se , ^{75}Se та ^{80}Se . Суттєвою перевагою таких досліджень є те, що більшість з них фізіологічні, оскільки селен може надходити в складі натуральних харчових продуктів, збагачених його стабільним ізотопом [52, 411].

У дослідженнях С.А. Swanson et al. [411] вивчалось всмоктування мікроелемента у вагітних та невагітних жінок, які вживали яйця від курей, корм яких збагачували стабільним ізотопом селену. У результаті встановлено, що абсорбція органічної форми селену була високою, сягала 80% та не залежала від термінів вагітності.

При цьому, С.Д. Thomson et al. [485] вдалося встановити, що всмоктування в кишківнику пероральних доз радіоактивного селеніту, вміст в

якому селену не перевищував 10 мкг, становило 70%, 64% та 44% від дози відповідно.

% всмоктування

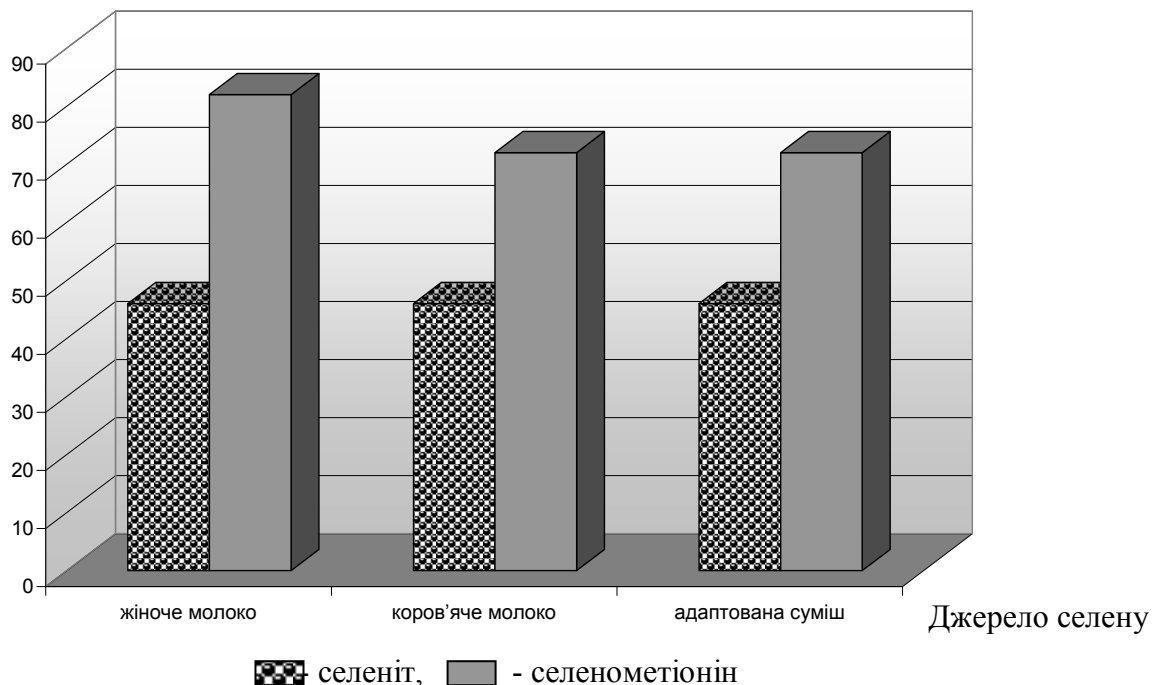


Рис. 3.2. Вплив форми та джерела надходження селену на величину його абсорбції

Дослідження на добровольцях з використанням ^{75}Se -селенометіоніну, вміст у якому селену становив менше 2 мкг, показали, що рівень всмоктування в кишківнику становив близько 96% від загальної дози. При пероральному введенні більш високих доз селену – 1 мг, було отримано такі результати: величина всмоктування становила 97% для селенометіоніну та близько 60% - для селеніту натрію [484]. Більш пізні дослідження, проведені на добровольцях, також показали, що рівень всмоктування для 1 мг селенату в розчині становить 94% та свідчить про те, що інтенсивність всмоктування мікроелемента із селенату знаходиться приблизно на однаковому рівні з селеном селенометіоніну та всмоктується значно інтенсивніше порівняно з селеном селеніту.

У дослідженнях C.D. Thomson et al. [287], проведених на добровольцях Нової Зеландії, які отримували 100 мкг селену на добу у вигляді селенометіоніну чи селеніту натрію протягом декількох тижнів, показано залежність концентрації селену та активності глутатіонпероксидази в організмі від форми надходження мікроелемента. При цьому, активність

глутатіонпероксидази зростала в усіх досліджуваних, а через 17 тижнів реакція була однаковою в обох групах. Більш виражене збільшення концентрації мікроелемента в крові спостерігалось після прийому селенометіоніну, ніж при прийомі селеніту. Ці концентрації мали тенденцію до утворення плато у людей, які вживали селеніт, хоча у людей, які вживали селенометіонін, концентрації біотика у крові продовжували зростати.

За даними інших авторів [71], величина абсорбції селену виявилась найвищою з Se-D1-цистеїну, а найнижчою – у разі вживання елементного селену, засвоєння із метіоніну та селеніту було практично однаковим (рис. 3.3).

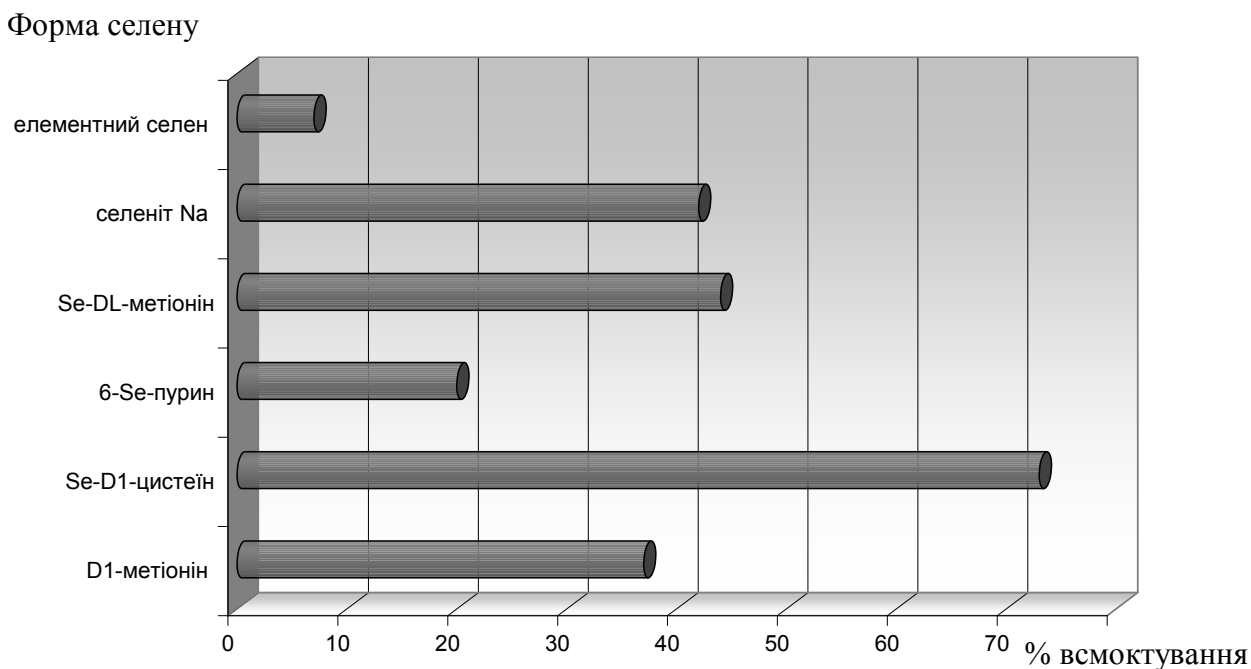


Рис. 3.3. Вплив форми та джерела надходження селену на величину його абсорбції

Таким чином, незважаючи на наявність певних суперечностей стосовно інтенсивності абсорбції селену залежно від його хімічної сполуки, що зумовлено, ймовірно, вибором різних об'єктів досліджень, методів визначення мікроелемента, схем та тривалості експериментів тощо, можна зробити висновок, що вживання селену в органічній формі (селенометіонін, селеноцистеїн) призводить до більш високих концентрацій останнього в крові на відміну від неорганічних форм мікроелемента (селенат та селеніт). У той же час чимало досліджень свідчать про ідентичність всмоктування органічних та неорганічних форм селену в складі селенометіонуну та селенату. При цьому, як зазначають С.D.Thomson et al. [287], рівні активності глутатіонпероксидази при вживанні органічних та неорганічних форм селену практично не відрізнялись,

хоча в разі припинення додаткового вживання мікроелемента, активність ферменту у групах, які отримували селен у вигляді органічної форми, залишалась дещо вищою на відміну від тих, хто отримував неорганічні форми мікроелемента та є свідченням того, що селен із органічних складових депонується в тканинах і органах значно довше та більш активно включається у процес ферментотворення.

Ряд дослідників висувають припущення, що у людей немає гомеостатичного контролю, який би обмежував всмоктування великих одноразових доз неорганічних форм селену [436].

У дослідженнях T.E. Fox et al. [306] проведена порівняльна оцінка всмоктування органічних сполук стабільних ізотопів селену, що входить до складу харчових продуктів рослинного і тваринного походження. Вчені встановили, що найбільша абсорбція була властива селену, який міститься в пшениці – 81%, дещо менша характерна для селену часнику – 78%. Всмоктування мікроелемента, що містився в рибі, було найменшим – 56% і близьким до такого в складі селенату. Проте ретенція (включення в обмінні процеси) органічної форми мікроелемента, яка була у складі продуктів тваринного походження, виявилася значно вищою порівняно з неорганічними формами.

Оцінка всмоктування та утилізації в організмі різних форм селену у складі харчових продуктів можлива і при проведенні балансових досліджень без використання ізотопів цього мікроелемента. У процесі тривалого вживання добровольцями різних органічних та неорганічних форм мікроелемента встановлено відмінності у величині його абсорбції. Так, найбільший рівень всмоктування характерний для селенометіоніну – 75%, нижчий – для селеніту – 46% та селену, що міститься в рибі – 66% [52, 394].

У дослідженнях, проведених на групі добровольців, які отримували дієту з трьома рівнями селену – 14 мкг/добу, 47 мкг/добу та 298 мкг/добу [458] у складі м'ясних та рослинних харчових продуктів, вдалося встановити, що всмоктування мікроелемента залежить від рівня його вживання, при чому в разі надмірного надходження селену до організму засвоєння його в ШКТ було більш повним на відміну від недостатнього рівня вживання. Всмоктування мікроелемента із продуктів, що входять до складу м'ясорослинної дієти, було подібним до всмоктування селенометіоніну. Такий факт пояснюється [52] тим, що саме селенометіонін є основною формою мікроелемента в харчових продуктах.

Таким чином, інтенсивність всмоктування різних форм селену може суттєво варіювати залежно від джерела надходження біотика до організму людини. Найбільша абсорбція характерна для органічних сполук селену та

селенату, що містяться в харчових продуктах рослинного походження та яким властива більш виражена ретенція. Згідно з аналізом даних більшості наукових праць, всмоктування органічних сполук мікроелемента в ШКТ відбувається досить ефективно та зазвичай перевищує 80%. Всмоктування селеніту може залежати від віку (воно знижено у новонароджених), складу ентерального середовища та відділу кишківника [52].

Як свідчать результати досліджень, подальша доля органічних та неорганічних форм мікроелемента в організмі різна [44, 172]. Неорганічний селен (селенат- та селеніт-аніони) відновлюється ферментативним шляхом [200, 429] до селеноводню, який існує за фізіологічних значень рН головним чином у вигляді гідроселенід-аніону. Необхідним кофактором такого процесу є відновлений глутатіон (GSH). Як інтермедіат утворюється селенодиглутатіон (GS-Se-SG). Невелика кількість селеніт-аніону може, крім того, відновлюватись до нульвалентного селену під дією аскорбінової кислоти [52].

Селеноводень бере участь у синтезі селенофосфатів – анаболічної форми елемента, яка виступає фрагментом у високоспецифічному процесі синтезу селенспецифічних селенопротеїнів, таких як глутатіонпероксидази I-IV, селенопротеїни Р та W, 5'-йодотироніндейодинази, тиоредуксинредуктази тощо. У хребетних селен входить до складу вказаних білків виключно у вигляді селеноцистеїну [429].

Деяка кількість селеноводню зв'язується з селензв'язуючими та транспортними білками, утворюючи лабільний пул селену. Надлишкова кількість селеноводню підлягає ферментативному метилюванню з утворенням, послідовно, метилгідроселеніду (селеновмісний аналог метанолу), диметилселеніду та катіону триметилселенонію [429, 500]. Ці сполуки мікроелемента екскретуються з сечею, диметилселенід, крім того, у великих кількостях ще й з потом [383]. Процес метилювання похідних селеноводню зворотній [200, 376].

Слід зазначити, що перелічені можливості утилізації селеноводню в організмі обмежені в кількісному відношенні, а тому при надходженні великих доз неорганічного селену він здатний до накопичення у вигляді досить токсичного вільного гідроселеніду [306, 376].

Таким чином, сполукам неорганічного селену притаманний низький поріг токсичності внаслідок обмежених можливостей утилізації їх головного токсичного метаболіту – селеноводню (аніону гідроселеніду). Неорганічний селен в організмі людини та тварини може включатися в селеноцистеїн, але ніколи не включається в селенометіонін [308].

Органічні форми селену селенометіоніну (Se-Met) та селеноцистеїну (Se-Cys) утилізуються іншим шляхом [172, 376]. Завдяки значній подібності

фізико-хімічних властивостей метіоніну та селенометіоніну останній здатен замішувати перший у білках, включаючись за специфічним для метіоніну трансляційним механізмом [500]. Дослідженнями виявлено, що після введення тваринам внутрішньовенно чи перорально ^{75}Se -метіоніну останній включається у структуру великої кількості білків різної молекулярної маси як у плазмі, так і в еритроцитах та різних органах. Неспецифічне включення селенометіоніну в білки характеризується двома особливостями [52]. По-перше, при включенні не підтримується певна конкретна стехіометрія: активність включення селену у білки залежить від наявності залишків метіоніну та цистеїну у їх первинній послідовності. По-друге, кількість Se-Met, що включається в білки, не тільки залежить від кількості Se-Met, який надходить з їжею, а й від метіоніну. Так, у щурів, які отримували раціон з дефіцитом метіоніну, велика частка Se-Met включалась в неспецифічні білки (гемоглобін) і менша – в глутатіонпероксидазу. На основі цих даних зроблено висновок, що Se-Met виступає в ролі надійного джерела мікроелемента для синтезу специфічних селенопротеїнів тільки тоді, коли організм забезпечений сіркою в формі метіоніну в достатній кількості.

Частина Se-Met, яка вивільняється при протеолізі білків, трансамінується з утворенням аланіну та метилгідроселеніду, який в подальшому або метилюється та екскретується, або деметилюється до селеноводню [500]. Другий шлях метаболізму – транссульфурація з утворенням селеноцистеїну. Він також може неспецифічно включатись у тканинні білки замість цистеїну. Включення Se-Cys ($\text{HSeCH}_2\text{-CHNH}_2\text{-COOH}$) у тканинні білки залежить від забезпеченості організму сіркою, так само, як і включення Se-Met. Частина селеноцистеїну деселенується з утворенням селеніту чи селеноводню під дією B_6 вітамінозалежної селеноцистеїнілази (рис. 3.4).

Загальною регульованою формою селену в організмі є селенід [364]. Регулювання реакції фосфорилування селеніду визначає можливість депонувати селен, що спостерігається при його дефіциті. Інгібування реакції призводить до збільшення концентрації селеніду, і, як наслідок, до збільшення екскреції селену, що спостерігається в разі надмірного рівня надходження мікроелемента [172, 248, 429].

Наведені дані щодо особливостей метаболізму органічних та неорганічних сполук селену в організмі пояснюють відмінності у рівні їх біодоступності. При фізіологічних рівнях надходження селену з їжею (0,1-0,3 мг/кг раціону) та нормальній забезпеченості сіркою ефективність Se-Met, селеніту та селенату [458] як джерел синтезу глутатіонпероксидази однакова. Проте, коли рівень вживання селену низький (менше ніж 0,05 мг/кг) і не відповідає підвищеній фізіологічній потребі (в разі вагітності чи лактації)

або організм забезпечений метіоніном в недостатній кількості, ефективність добавки неорганічного селену вища порівняно із Se-Met, оскільки останній за цих умов більшою мірою включається в тканинні білки, тобто використовується «не за призначенням» [52].

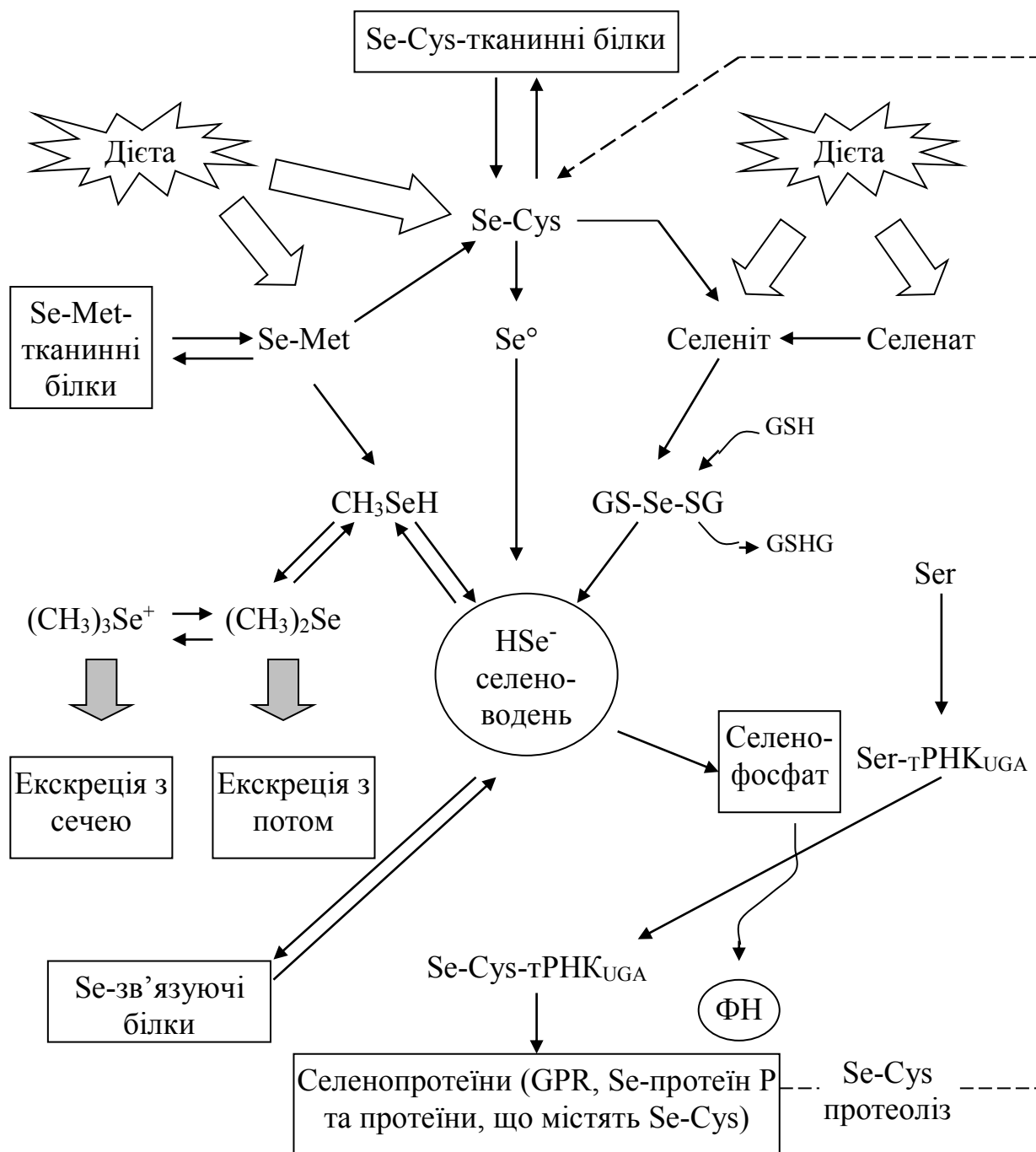


Рис 3.4. Схема метаболізму сполук селену в організмі людини

У результаті дослідів на тваринах [215] встановлено, що всмоктування селену найбільш активно відбувається із дванадцятипалого кишківника, дещо

менше – із дистальних відділів тонкого кишківника. Всмоктування зі шлунку практично не спостерігається. Більш активно всмоктуються неорганічні форми селену [300] – селеніт чи селенофосфат, які характеризуються малою молекулярною масою. Такі низькомолекулярні форми селену можуть надзвичайно швидко всмоктуватись за рахунок їх активного транспорту через стінку тонкого кишківника, що забезпечує надходження селену в кров вже через 1 хвилину після його надходження в кишківник.

Вченими інституту харчування РАМН [52] розроблені принципові положення механізму кишкового транспорту сполук селену:

1. Селенат-аніон швидко та в значній кількості всмоктується переважно в дистальному відділі тонкого кишківника за механізмом, залежним від Na^+ і енергії, в якому задіяна специфічна транспортна система, яка спільна в селенату з ізоморфними йому аніонами елементів VI групи Періодичної системи Д.І.Менделєєва (сульфат, молібден, вольфрамат). Всмоктування селенату може відбуватись проти градієнта концентрацій.

2. На відміну від селенату, селеніт-аніон всмоктується здебільшого в проксимальних відділах тонкого кишківника, швидкість всмоктування нижча порівняно з селенатом, а транспорт не може відбуватись проти градієнта концентрацій. Оскільки залежність швидкості всмоктування від концентрації не є лінійною, це свідчить про наявність переносника.

3. У фізіологічних умовах основна частина селеніту швидко і в достатній кількості транспортується в формі змішаних толових похідних із глутатіоном, цистеїном та іншими донаторами вільних SH-груп. У такому механізмі задіяні специфічні механізми ентероцитів.

4. Селеновмісні амінокислоти транспортуються за участю специфічних для них сірковмісних аналогів, що доведено для пари метіонін-селенометіонін, щодо транспорту селеноцистеїну, на сьогоднішній день існують суперечності у трактуванні механізмів транспорту.

5. Місця переважного всмоктування в кишківнику органічних та неорганічних сполук селену здебільшого не співпадають.

На рівень всмоктування біотика в організмі впливає ціла низка факторів, які перешкоджають, чи, навпаки, сприяють всмоктуванню [183, 289]. Як антагоніст селену, що знижує його всмоктування, виступає сірка - найближчий хімічний аналог селену. Для селеновмісних амінокислот – селенометіоніну та селеноцистеїну конкурентними інгібіторами всмоктування виступають відповідні сірковмісні амінокислоти – метіонін та цистеїн, оскільки їх механізми транспорту аналогічні. Відповідно, всмоктування селенату інгібується сульфатом [172, 520].

У корів всмоктування селену залежало від вмісту в дієті кальцію – максимальний рівень всмоктування спостерігали при вмісті кальцію 8 г/кг дієти, при цьому при більших або менших кількостях кальцію всмоктування селену знижувалось [321]. Усупереч цьому, в дослідженнях на людях показано, що додатковий прийом кальцію до 1 г/добу не призводив до гальмування всмоктування селену. У дослідах на щурах було показано, що всмоктування селеніту із кишківника суттєво зменшується за наявності іонів срібла. Іншим мікроелементом, який знижував абсорбцію та ретенцію селену в складі селеніту, була мідь. Низка інших важких металів – ртуть, кадмій, миш'як також призводять до зниження кишкової абсорбції селену шляхом осадження та реляції [44, 361].

Біоасвоєння мікроелемента збільшується під впливом вітамінів А, Е та інших жиророзчинних вітамінів, акумуляція яких також відбувається в тонкому кишківнику [61]. Активує всмоктування селену також наявність в їжі вітаміну С, В₆ [521].

Стосовно надходження селену дихальним шляхом існують лише обмежені дані, отримані в дослідах переважно на тваринах. При проведенні порівняльних досліджень інгаляційної абсорбції двох форм селену – селенистої кислоти та елементного селену [515] встановлено, що швидкість переносу селену в кров була нижчою при введенні елементного селену, хоча після всмоктування обидві форми в подальшому вели себе однаково. Особливо добре селен всмоктується в легенях у вигляді диму [203]. Кількісні дані, які були б отримані в дослідженнях на людях, відсутні. Проте J.R. Glover [311] описані високі концентрації селену в сечі робітників, які зазнали впливу селену повітря у виробничих умовах, що може свідчити про факт всмоктування в легенях.

Також встановлено, що селенід та оксихлорид селену всмоктуються через шкіру експериментальних тварин. У своїх дослідженнях T. Dutkiewicz et al. [284] спостерігали всмоктування 0,1 М розчину селеніту натрія, яке при його нашкірному використанні в щурів становило 10% за 1 годину. Сульфід селену – нерозчинна сполука, яка використовується в окремих шампунях проти лупи, зазвичай не всмоктується через шкіру, хоча в літературі описаний випадок у хворого з відкритим пошкодженням волосистої частини голови, який користувався шампунем із сульфідом селену, спостерігався запах часнику з рота й підвищене виділення селену з сечею.

Перш за все слід зазначити, що за нормальних умов людина, як і вищі тварини, не характеризується тенденцією до накопичення значних кількостей селену в організмі (рис. 3.5). Свідченням цьому є результати зіставлення кларку селену в земній корі до вмісту мікроелемента в різних тканинах і органах [113],

які характеризуються відсутністю суттєвих перевищень концентрації селену в організмі, за винятком вмісту мікроелемента в печінці щурів.

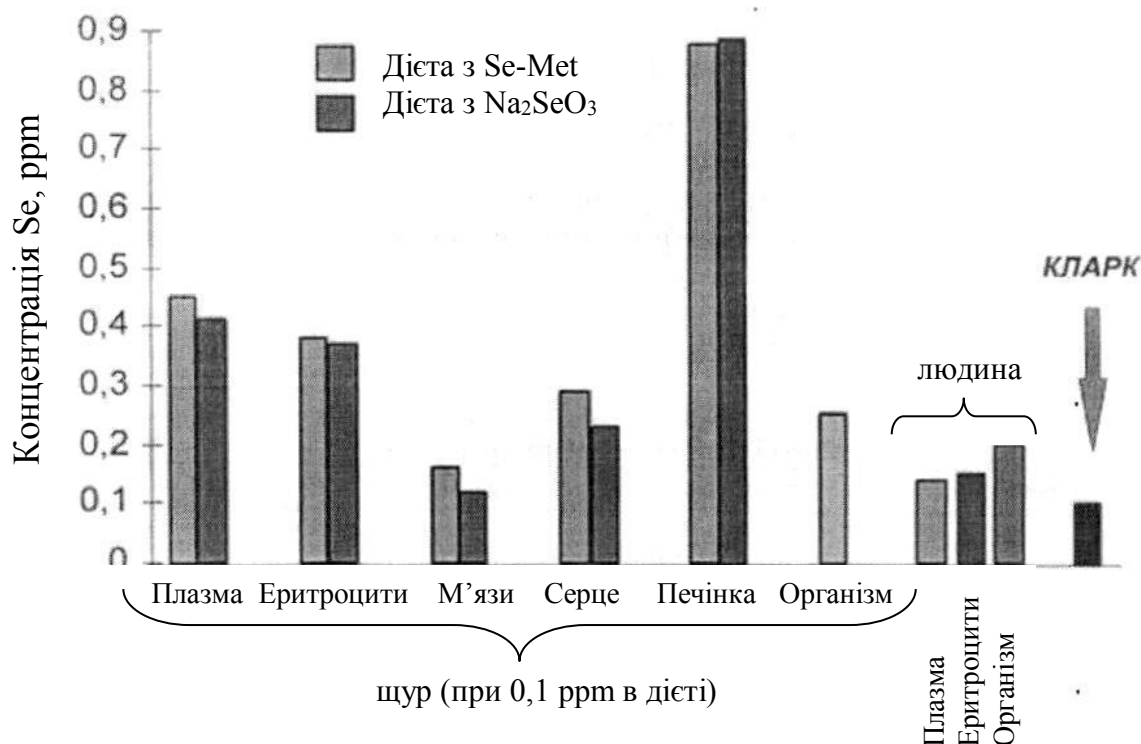


Рис. 3.5. Вміст селену в органах і тканинах, а також в земній корі

Селен, що всмоктався у кров, швидко розподіляється по тканинах. Наводяться дані [44, 377], що в печінці мишей, які отримували підшкірно ін'єкції селеніту натрію, містилось 17% та 30% від дози через 15 та 60 хвилин після ін'єкції відповідно. При розподілі мікроелемента у внутрішніх органах найвищі його концентрації спостерігаються в нирках та печінці, незалежно від того, в якій кількості селен надійшов до організму – внаслідок тривалого надходження мікроелемента у фізіологічній чи токсичній дозах, чи внаслідок гострого отруєння [264]. При введенні щурам міченого ⁷⁵Se селенистого ангідриду найбільші його концентрації через 24 години спостерігались у печінці, крові, нирках, легенях та селезінці (рис. 3.6) Порівняно низькою була концентрація мікроелемента в мозку, кістках, м'язах та гіпофізі [71].

Розподіл селену у проведених дослідженнях [377] можна охарактеризувати як відносно незалежний від форми та шляху введення, оскільки нирки та наднирники містили найбільші концентрації радіоактивного мікроелемента незалежно від того, вводили щурам мічений селеніт чи селенометіонін пероральним або внутрішньовенним шляхом.

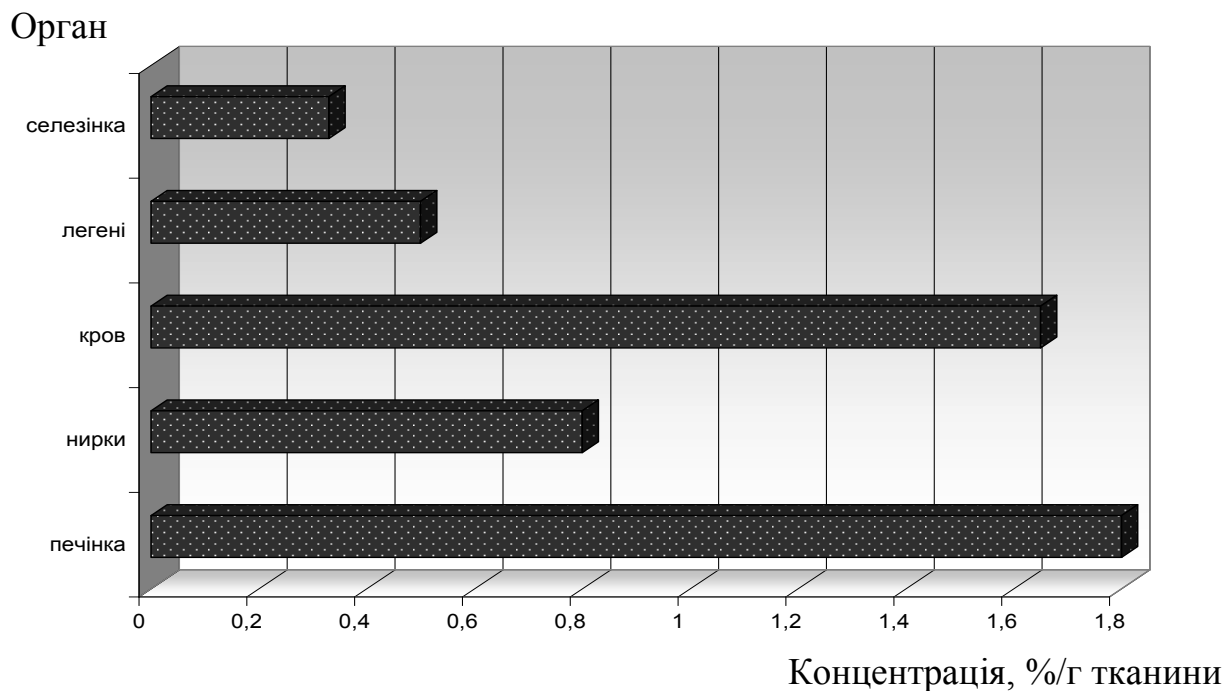


Рис. 3.6. Розподіл ^{75}Se в органах і тканинах дослідних щурів

Досить відмінними в плані розподілу селену в органах і його залежності від форми та методів введення виявилися результати, отримані в дослідженнях на собаках [515], яким селен вводили шляхом інгаляції у двох формах – селенистої кислоти та елементарного селену. Вивчалися особливості розподілу ^{75}Se у відсотках від навантаження на організм (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл ^{75}Se в органах собак після чотирьохмісячного інгаляційного впливу аерозолів сполук селену

Орган	Розподіл ^{75}Se в органах у % від його навантаження на організм	
	селениста кислота	елементний селен
Кров	19,7	21,5
Печінка	11,4	7,4
Шкіра	9,6	9,1
Легені	1,3	6,2
Шлунково-кишковий тракт	3,4	3,6
Нирки	1,6	1,6

Таким чином, картина розподілу мікроелемента в разі його інгаляційного надходження по органах та тканинах дещо відрізняється від його перорального

надходження. На перше місце в такому випадку виходить накопичення в крові, що не характерно для надходження через ШКТ. Високий відсоток накопичення мікроелемента у печінці є подібним до перорального шляху, як і поступове зниження його концентрації у напрямку легені - шлунково-кишковий тракт. Відмінним у цьому випадку є досить суттєвий відсоток накопичення мікроелемента у шкірі. І, що взагалі істотно відрізняється від «класичного», звичайного шляху надходження мікроелемента до організму – це надзвичайно низький, а для елементного селену – найнижчий відсоток накопичення мікроелемента у нирках. Що ж стосується особливостей розподілу мікроелемента залежно від хімічної структури, помітно, що елементний селен порівняно із селенистою кислотою краще акумулюється у крові та легенях, значно гірше – у печінці. В усіх інших органах суттєвої різниці у накопиченні селену не виявилось.

У разі ж дефіциту селену в раціоні спостерігається зовсім інша картина його розподілу в різних органах і тканинах. Так, коли щури отримували раціон з недостатнім вмістом мікроелемента [336], найбільша кількість селену поглиналась статевими та ендокринними органами – сім'яниками, тимусом, селезінкою та головним мозком. Більшість досліджень останнього часу свідчать про здатність сім'яників краще затримувати селен порівняно з іншими органами в разі його дефіциту в раціоні. У такому випадку скелетні м'язи та серце отримують менше мікроелемента [172].

Слід зазначити, що поки рівень селену, що надходить до організму з продуктами харчування, забезпечує його фізіологічну потребу, відносні концентрації його у внутрішніх органах досить стійкі в широкому діапазоні величин вживання селену [282].

Так, при вивченні G.B.Jones, K.O.Gudwin [345] розподілу мікроелемента в тканинах мишей, які отримували адекватну дозу селену, його концентрації у внутрішніх органах знижувались у такому порядку: нирки > печінка > підшлункова залоза > легені > серце > селезінка > шкіра > головний мозок > тушка. Коли ж у дослідях тваринам (кішкам) давали токсичні концентрації селеніту натрію, концентрація селену у внутрішніх органах була такою: печінка > нирки > селезінка > підшлункова залоза > серце > легені. Для жирової тканини накопичення селену практично не характерне.

Природнім підвищеним вмістом селену характеризується жовток яєць курей, що зрозуміло з позицій фізіологічного значення мікроелемента для забезпечення процесів розвитку ембріонів. Дослідження вмісту біотика в білку, жовтку та шкаралупі яєць та печінки ембріонів на 6, 11 та 19 добу розвитку курей, які отримували селеніт натрію в дозі 0,1 мг/кг впродовж 3 місяців,

показало, що в міру збільшення періоду інкубації вміст мікроелемента в жовтку і білку падає, та, навпаки, збільшується в печінці зародка [175].

Найбільші концентрації мікроелемента при дослідженні очей бика [133] виявлені в райдужній оболонці – 1,3мг/кг сирової маси, найнижчі - в склоподібному тілі – 0,01 мг/кг сирової маси (табл. 3.2). У деяких птахів (голуби та ворони) концентрація мікроелемента в сітківці була приблизно в 10 разів вищою – близько 5,0 мг/кг.

Таблиця 3.2

Розподіл селену в структурі ока бика

Структурна частина ока	Вміст селену, мг/кг сирової маси
Райдужна оболонка	1,3
Пігментний епітелій сітківки	0,85
Сітківка	0,50
Рогівка	0,3
Кришталік	0,03
Склоподібне тіло	0,01

Вивчення розподілу мікроелемента в органах людини [433] показало такі закономірності у зниженні концентрацій селену в органах та тканинах: нирки > печінка > підшлункова залоза > сім'яники >серцевий м'яз > кишківник > легені > головний мозок. У пробах, отриманих при автопсії 106 людей, концентрації селену в нирках були в 2-3 рази вищі, ніж у печінці.

Розподіл селену в різних органах і тканинах залежить від хімічної природи мікроелемента та його дози [396]. Так, при внесенні в корм курчат та індичок селену в дозі 0,06 та 0,12 мкг/добу у вигляді селеніту натрію, селенометіоніну та селеноцистеїну спостерігалась така картина. Найбільша кількість мікроелемента накопичувалась у нирках курчат у разі внесення дози 0,06 мкг/добу у всіх трьох формах селену, при цьому найбільша його кількість накопичувалась при внесенні селеноцистеїну. У випадку внесення в 2 рази більшої дози – 0,12 мкг/добу спостерігались більш значні варіації залежності від хімічної форми мікроелемента - найбільша кількість селену накопичувалась у індичок в серці (селенометіонін) та в печінці (селеніт натрію).

Стосовно розподілу селену при введенні однакових доз залежно від хімічної форми, виявилося таке. При введенні селеніту натрію (доза 0,06 мкг/добу) максимальна його кількість спостерігалась у нирках і

знижувалась у напрямку: печінка – серце – м'язи – підшлункова залоза. Зниження накопичення концентрації селенометіоніну спостерігалось у напрямку: нирки – печінка – м'язи – підшлункова залоза – серце. Розподіл селеноцистеїну виявився таким (у бік зниження концентрації): нирки – печінка – серце – підшлункова залоза – м'язи. У собак, яким підшкірно вводили ^{75}Se у вигляді селенату натрію [71], найбільша кількість мікроелемента спостерігалась в еритроцитах – 79%, а в плазмі вона становила 21%.

Ряд досліджень вчених виявив адекватну детермінованість активності специфічних ферментних систем організму від рівня селенового статусу. Так, найбільш чутливими до дефіциту селену в організмі виявилися глутатіонпероксидази [393]. Їх концентрації в тканинах при значному дефіциті мікроелемента в харчуванні знижуються в першу чергу, про що описано в роботі C.D. Thomson [483].

Проте слід зазначити існування в організмі живих істот чіткої саморегулюючої системи збереження адекватних концентрацій мікроелемента в разі його надлишкового надходження. Так, при введенні тваринам високих доз селеніту натрію рівень активності ферментів - глутатіонпероксидази плазми крові та йоддейодинази не збільшувався, незважаючи на значне збільшення концентрації селену в плазмі крові та еритроцитах. Навіть навпаки, відзначали деяке зниження їх концентрацій. При зниженні загального вмісту селену в плазмі та еритроцитах збільшується частка глутатіонпероксидази плазми крові, в еритроцитах збільшується кількість плазмової глутатіонпероксидази та гемоглобіну [483].

Загальний вміст селену в організмі вивчався H.A.Schroeder et al. [433], які оцінювали вміст мікроелемента в організмі мешканців Нової Англії та США шляхом помноження середніх показників вмісту селену в тканинах людей, отриманих при автопсії, на нормальну масу органів. Цим способом автори розраховали загальний вміст біотики в кількості 14,6 мг (межі коливання 13,0-20,3 мг) для 91,7% маси організму.

R.D.H. Stewart et al. [410] розраховали загальний вміст селену в організмі у чотирьох мешканок Нової Зеландії трьома різними методами – користуючись його активністю в сечі та затримкою радіоактивного селену в організмі, використовуючи селен плазми та розподіл радіоактивного мікроелемента в плазмі та організмі в цілому, використовуючи селен їжі, що всмоктався та його розподіл по організму. Залежно від того, яка хімічна форма селену використовувалась – мічений селенометіонін чи селеніт, загальна кількість селену становила 6,1 мг (межі коливання 4,1-10,0 мг) або 3,0 мг (межі – 2,3-5,0 мг) відповідно, що становило менше половини від величини, характерної для населення Північної Америки. Такі дані узгоджувались із

вмістом селену в окремих органах мешканців Нової Зеландії, який також становив менше половини від рівнів, описаних для населення Північної Америки.

За даними Ю.А. Ершова и соавт. [72] організм дорослої людини в звичайних умовах містить 3-6 мг селену (до 14,9 мг), при цьому 34% мікроелемента депонується в м'язах, 21% - у скелеті. Кількість селену в крові та органах, так само, як і ступінь накопичення в них, можуть суттєво відрізнятися залежно від його вмісту у навколишньому середовищі території проживання. При цьому, за даними [71], найвищий вміст селену в організмі людини виявлено у м'язах (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Вміст селену в органах і тканинах організму людини
(Ю.А. Ершов и соавт., 1993)**

Орган чи тканина	Вміст селену, г
М'язи	$5 \cdot 10^{-3}$
Печінка	$1,2 \cdot 10^{-3}$
Кров	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Легені	$1,8 \cdot 10^{-3}$

У Міжнародних медико-біологічних даних [203] узагальнені результати масштабних досліджень щодо вмісту всіх хімічних елементів, серед них і селену, в органах і тканинах умовної людини (табл. 3.4).

У складному процесі міграції селену в організмі його елімінація цілком зрозуміло належить до провідних етапів його біогенної кінетики.

Існує декілька шляхів виведення селену з організму – з сечею, фекаліями, потом та видихуванням повітрям. За нормальних умов виділення селену з організму здебільшого відбувається через шлунково-кишковий тракт та нирки. При цьому суттєву роль відіграють кількість та характер селену, що надійшов до організму.

Серед вказаних шляхів основним, звичайно, є виведення селену з сечею, а виведення з видихуванням повітрям характерно здебільшого при гострому та хронічному отруєнні. Хоча в дослідях на щурах показано, що близько 0,5% селену, що надходить до організму, виділяється з видихуванням повітрям [71]. Альтернативним шляхом виведення селену при токсикозах є його накопичення у волоссі та нігтях [425].

**Вміст селену в органах і тканинах організму умовної людини
(МКРЗ, 1977)**

Орган чи тканина	Вміст, мг	Орган чи тканина	Вміст, мг
Всі м'які тканини (без скелету та зубів)	13,0	Легені (артеріальна та венозна кров)	0,096
Аорта (кров)	0,038	Сечовий міхур (м'язи)	5,0
Гіпофіз	0,00021	Печінка	1,2
Шлунково-кишковий тракт	0,22	Підшлункова залоза	0,029
Тонкий кишківник	0,18	Нирки	0,029
12-палий кишківник	0,11	Селезінка	0,056
Верхній відділ товстого кишківника	0,067	Сім'яники (2)	0,013
Кровоносні судини (кров - 2900 мл)	0,6	Серце (як м'язовий орган)	0,075
Кров в цілому (5200 мл · 1,06 г/мл)	1,1	Серце (кров його порожнин)	0,1
Еритроцити (2200 мл · 1,09 г/мл)	0,18	Центральна нервова система	0,29
Легені (паренхіма + капілярна кров та бронхи)	0,081	Головний мозок (півкулі)	0,29

Вивчення особливостей виведення мікроелемента із організму в разі інгаляційного його надходження [515] виявило таке. При первинному навантаженні ^{75}Se організму (ПНО) тварин, які підлягали інгаляції селенистою кислотою в дозі $40,0 \pm 17$ мкг селену/кг маси тіла та елементним селеном – $22,0 \pm 9,0$ мкг селену/кг маси тіла, періоди напіввиведення становили 0,46, 7, 8 і 30 діб та 0,77, 12 і 38 діб відповідно. Через 2 години після впливу селенистої кислоти в легенях затримувалось набагато більше селену - близько 5,3% ПНО порівняно з 26% ПНО елементного селену. У перший місяць після впливу, виведення с сечею становило 79% та 66% ^{75}Se у цих тварин. Виведення через систему дихання було незначним.

При дослідженні процесів екскреції мікроелемента на добровольцях, які отримували перорально мікрограмові кількості селеніту та селенометіоніну протягом 2 тижнів, з сечею виводилося в 3-4 рази більше селену, ніж з фекаліями [287]. При цьому у волонтерів, які споживали селен у вигляді

неорганічної форми – селеніту, загальне виведення мікроелемента було приблизно вдвоє більшим, ніж у тих, хто отримував селенометіонін (18% та 9% від загальної отриманої дози відповідно). Проте в обох випадках головним шляхом виведення селену був ренальний. Втрати через шкіру та легені виявились незначними.

Виведення селену з сечею тісно пов'язано з добовим його надходженням [376]. У населення, що мешкає в районах, багатих цим біотиком, його концентрація в сечі коливається від слідів до 1,33 мкг/мл, при середньому значенні 0,6 мкг/мл. Проте у жителів територій, бідних на селен, ця величина сягає лише 0 - 0,15 мкг/мл. Добова екскреція мікроелемента не залежить від об'єму сечі. При дослідженні групи робітників, які зазнавали професійного впливу селену, концентрація його в сечі становила $0,034 \pm 0,024$ мг/л, тобто добова елімінація мікроелемента становила 50 мкг. Близько 90% проб містили 0,02-0,99 мг/л селену. У хлопчиків 5-14 років у Північній Ісландії та Новій Зеландії селен виводиться з сечею у кількості 17 та 24 мкг/добу, в Японії – 86 (19-202) мкг/добу в гірських районах і 115 (44-189) мкг/добу на узбережжі, що залежало від кількості морських продуктів у харчовому раціоні [203].

Серед факторів, що впливають на рівень виведення селену з організму, як і у випадку його всмоктування та розподілу, є хімічна форма мікроелемента. Так, у дослідженнях [484] на добровольцях, які отримували 1 мг селену (табл. 3.5) у вигляді селенату, екскреція з сечею становила 81%, що в 3 рази вище, ніж після введення такої ж кількості селеніту. Загальне виведення з сечею та фекаліями селену з селеніту (63%) та селенату (90%) свідчить про нетривалу затримку неорганічних форм мікроелемента в організмі людини. При введенні 1 мг селену у вигляді селенометіоніну, його виведення з сечею та фекаліями було значно нижчим – 24% від дози, що свідчить про те, що органічний селен порівняно з неорганічним більш тривалий час затримується в організмі. Таким чином, неорганічні форми мікроелемента легше виводяться з організму порівняно з органічними, що робить їх більш безпечними для вживання.

Таблиця 3.5

Виведення 1 мг селену з організму протягом 5-денного періоду

Хімічна форма селену	Шлях виведення (% від дози)	
	з сечею	з фекаліями
Селеніт	23	40
Селенат	81	8
Селенометіонін	18	6

Концентрація селену в сечі протягом доби змінюється в значних межах, проте більша частина мікроелемента, який надійшов до організму, виводиться з нього протягом доби, що дає можливість використовувати цей показник як критерій забезпеченості організму мікроелементом. Зазвичай з сечею виводиться 40-50% селену, що надійшов до організму, проте в деяких випадках ці величини можуть збільшуватись до 60% [499].

За даними інших досліджень [71], впродовж доби з сечею виділяється приблизно 4,5% селену, що міститься в крові. В цьому, як зазначають автори, селен подібний до сірки, величина елімінації якої становив 8% або 29,5% сірки, яка циркулює в плазмі.

У низці досліджень W.C. Hawkes et al. [294] доведена лінійна кореляція вмісту селену в сечі з рівнем його добового вживання, що використовують як індикатор селензабезпеченості організму людини. Так, концентрація селену в сечі ендемічних районів Китаю становить 0,9 мкг/л, а у сечі мешканців Венесуели може сягати навіть 3900 мкг/л, що відповідає рівню вживання цього біотика населенням [499]. Хоча в дослідженнях [172] показано, що при збільшенні дози селену в раціоні лінійна залежність порушується, у зв'язку з чим показник вмісту селену в сечі для оцінки забезпеченості організму мікроелементом при високих рівнях його вживання непридатний.

У своїх дослідженнях O.A. Levander et al. [360] встановили фізіологічну роль процесів виділення селену з сечею та фекаліями як механізмів, що забезпечують корекцію вживання цього біотика (табл. 3.6). У проведених

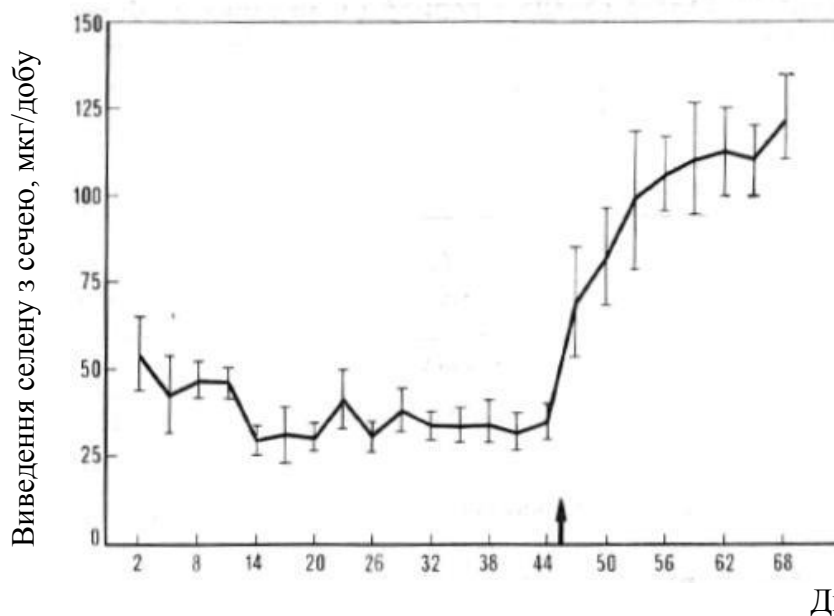
Таблиця 3.6

**Баланс селену в організмі в разі дефіциту
та надмірного надходження ($M \pm m$)**

Показники (сумарні за 14 днів)	Добова доза селену, мкг	
	19-24	203-224
Виділення з сечею	1665±211	2435±272
Виділення з фекаліями	985±103	1919±228
Загальне виділення	2650±257	4354±295
Надходження	1524±173	5424±248
Загальний баланс	- 1126±268	1070±482

балансових дослідженнях на 6 добровольцях чоловічої статі, які отримували дієту з низьким вмістом селену (19-24 мкг/добу) – так званий період

виснаження, та дієту з високим вмістом мікроелемента (203-224 мкг/добу) – період збагачення, показано, що кількість селену, який екскретується з сечею та фекаліями, змінюється залежно від рівня вживання мікроелемента. При вживанні раціону з низьким вмістом селену (рис. 3.7) виведення біотика з сечею одразу ж знижувалось з 54 ± 11 мкг/добу до 29 ± 5 мкг/добу протягом періоду спостереження. Виділення з фекаліями також суттєво знижувалось з 33 ± 13 мкг/добу до 17 ± 7 мкг/добу вже за 3 доби (рис. 3.8). При цьому виведення селену з сечею становило 63% загального виділення.



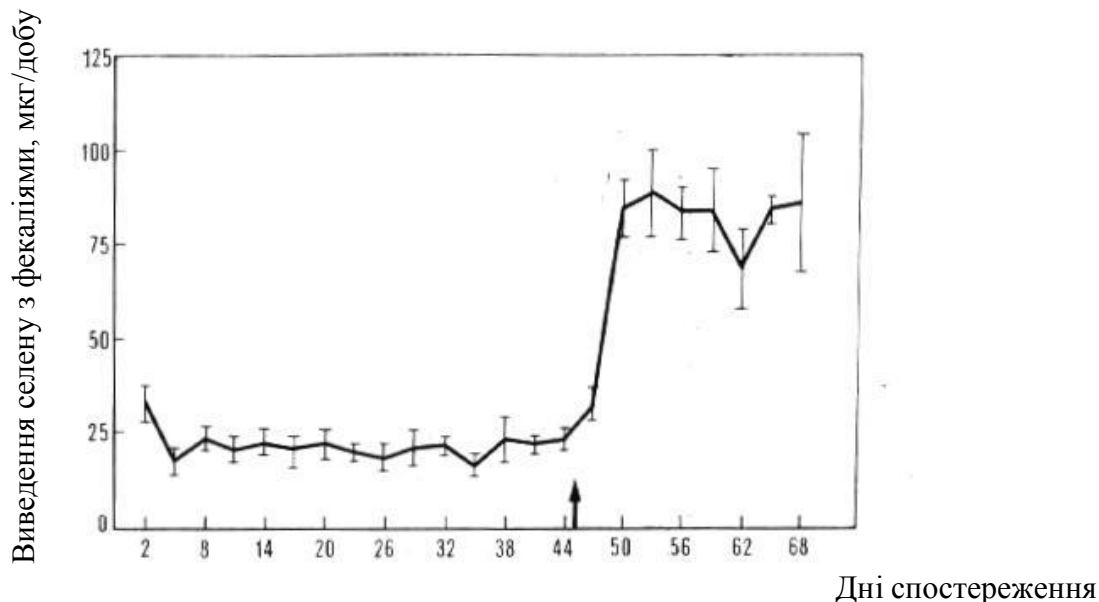
Примітка. Стрілка вказує закінчення періоду селендефіцитного раціону і початок періоду збагачення мікроелементом добового раціону

Рис. 3.7. Вплив добового надходження селену з харчовим раціоном на рівень його екскреції з сечею

При введенні в раціон підвищеної кількості селену (рис. 3.7, 3.8) обидва шляхи виділення мікроелемента активізувались, а екскреція з сечею становила 45% від загального виділення. Таким чином, відсоток селену, який виводиться з сечею, незважаючи на 6-кратну різницю в надходженні мікроелемента та його перехід від від'ємного балансу до позитивного, залишався відносно постійним.

Рівень екскреції селену із сечею залежить також і від різних фізіологічних та патологічних станів організму, про що свідчать результати досліджень вчених РАМН [172]. Так, у спортсменів встановлено селензберігаючий ефект фізичного навантаження, що проявляється у зниженні рівня виділення елементу з сечею при інтенсивних тренуваннях. В експериментах на щурах отримано більше ніж триразове збільшення рівня

виведення селену в результаті анафілактичного шоку. Рівень екскреції селену з сечею суттєво знижується при вагітності [369], що зумовлює зберігання мікроелемента в організмі матері і, як наслідок, адекватне його забезпечення плоду [503].



Примітка. Стрілка вказує закінчення періоду селендефіцитного раціону і початок періоду збагачення мікроелементом добового раціону

Рис. 3.8. Вплив добового надходження селену з харчовим раціоном на рівень його виведення з фекаліями

Виведення селену через шлунково-кишковий тракт відбувається здебільш в разі надходження хімічно неактивних форм селену до організму, які практично не засвоюються ним. Екскреція з фекаліями зазвичай становить 1/3-1/2 рівня виділення з сечею, при цьому вміст селену в калі знаходиться в прямій залежності від вмісту сульфатів у харчовому раціоні людини. Встановлено, що близько 15% неорганічного розчинного мікроелемента виводиться з калом [71, 203].

Елімінація селену з потом є вкрай незначною та не залежить від дози селену за добу, що доведено у дослідженнях [317]. Концентрація мікроелемента у слині також виявилася низькою, вона залежала від кількості селену в добовому раціоні (табл. 3.7). Проте, за іншими даними [71], при щоденному надходженні селену у кількості 150 мкг, 50 мкг з них виводиться з сечею, 20 мкг – з калом і 80 мкг – з потом.

У трьох чоловіків при температурі повітря 38°C протягом 7,5 годин виділення селену з потом становило 340 мкг. При більш помірних

мікрокліматичних умовах встановлено гальмування виділення селену – на рівні 80 мкг/добу [203].

Таблиця 3.7

Вміст селену у поті та слині в разі дефіциту та надлишкового надходження до організму чоловіків ($M \pm m$)

Секрети організму	Добова доза селену, мкг	
	19-24	203-224
Слина	1,4±0,4	4,4±0,4
Піт	1,4±0,2	1,2±0,7

Незначна кількість селену міститься у волоссі людини, проте цим шляхом за звичайних умов втрачається лише 0,3 мкг/добу [203].

Процес лактації теж є шляхом елімінації селену. Так, експериментально встановлено, що у білих щурів ^{75}Se секретується з молоком. Приблизно 53% селену, який знайдено в білках молока, міститься в казеїновій фракції, 40% - в альбуміновій, 7% - в глобуліновій [71].

Материнське молоко – це головне джерело селену для дітей грудного віку. Вміст елемента у грудному молоці відрізняється у жінок різних країн і коливається в межах 6-59 мкг/л. У Росії ці значення становлять від 10 до 30 мкг/л. Виявлено, що існує різниця у вмісті мікроелемента в грудному молоці після пологів у строк та передчасних пологів: перехідне молоко – 33,3±7,3 та 26,8±7,6 мкг/л відповідно, зріле молоко – 48,2±6,6 та 35,7±18,4 мкг/л відповідно [100, 164].

Аналіз наукових даних щодо пріоритетних шляхів виведення селену з організму свідчить про неоднозначність результатів. Так, баланс селену для умовної людини (табл. 3.8) згідно з [203] свідчить, що, незважаючи на численні дані стосовно провідного ренального шляху виведення селену, на першому місці знаходиться елімінація його з потом – 80 мкг/добу, а виведення із сечею посідає лише друге місце – 50 мкг/добу.

Ймовірно, цей факт пов'язаний з переважно розрахунковими даними щодо показників «умовної» людини, а більшість же досліджень, навпаки, ґрунтуються на експериментальних даних переважно на тваринах з наступною екстраполяцією на людину. Біологічний період напіввиведення селену з організму в цілому становить 11 діб. При цьому найшвидше мікроелемент екскретується нирками – 11 діб, у той час як період напіввиведення селену з печінки та селезінки (його депо в організмі) ще вищий і становить 24 та 18 діб

відповідно (табл. 3.9) [71]. Кратність накопичення мікроелемента в м'яких тканинах становить 87 діб, а в твердих – 50-60 діб.

Таблиця 3.8

**Баланс селену в організмі умовної людини
(МКРЗ, 1977)**

Показник	Баланс селену, мкг/добу
Надходження з їжею та рідинами	150
Екскреція з сечею	50
Виділення з калом	20
Екскреція з потом	80
Виділення з волоссям	0,3
Виділення іншими рідинами	сліди

Стосовно окремих тканин та рідин організму людини – крові, сироватки, еритроцитів, нігтів та волосся, то вміст селену в них віддзеркалює стан довготривалого чи короткочасного недавнього надходження мікроелемента до організму та є діагностичною ознакою селенового забезпечення організму [488]. Крім того, існуючі критеріальні розподіли концентрацій біотика у вказаних середовищах дають можливість дослідникам та практичним лікарям визначати селеновий статус організму кожної конкретної людини з метою своєчасної та ефективної його корекції ще на донозологічному етапі. А тому вміст селену у крові, сироватці, еритроцитах, нігтях та волоссі потребує ретельного аналізу, про що більш детально мова йтиме у наступному розділі.

Таблиця 3.9

Біологічний період напіввиведення селену з організму людини

Орган	Період напіввиведення селену, доба
Нирки	11
Печінка	24
Селезінка	18

СЕЛЕНОВИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Селен, як відомо, належить до есенціальних мікроелементів, тобто таких, що містяться в тканинах людини чи тварини в надзвичайно малих кількостях, у межах $10^{-3} - 10^{-12} \%$ [114]. Мікроелементи – це не випадкові складові тканин та органів живих організмів, а компоненти закономірно існуючої еволюційно давньої та складної фізіологічної системи, яка бере участь у регулюванні практично всіх життєвих процесів організмів на всіх стадіях розвитку [3, 51, 313, 326]. Мінеральні речовини, поряд з білками, жирами, вуглеводнями та вітамінами є нутрієнтами, які необхідні для побудови хімічних структур живих тканин і здійснення важливих біохімічних та фізіологічних процесів, що лежать в основі життєдіяльності людини [14, 43, 115].

Слід зазначити, що ще до недавнього часу проблемі забезпеченості організму достатньою кількістю мікроелементів, особливо таких маловивчених, як селен, на відміну від численних досліджень вітамінної забезпеченості, приділялось відносно мало уваги. Однією з причин такої ситуації є недооцінка багатьма клініцистами важливої ролі адекватної забезпеченості організму есенціальними мікроелементами, а також необхідність використання методів корекції мікроелементного статусу як для профілактики, так і для лікування різних патологічних станів, зумовлених саме дисбалансом цих біотиків в організмі [3, 142, 392, 497].

На сьогоднішній день виділяють три групи мікроелементів [114]: есенціальні, умовно есенціальні, токсичні та потенційно токсичні (табл. 4.1). Селен належить до першої групи – есенціальних мікроелементів, тобто в разі його відсутності чи недостатнього надходження з харчовим раціоном організм перестає рости та розвиватись, не може здійснювати свій біологічний цикл, особливо таку важливу його складову, як здатність до відтворення. Введення цього елемента нівелює ознаки його дефіциту та відновлює працездатність організму [36, 131, 327]. До другої групи належать 8 умовно есенціальних мікроелементів – миш'як, бор, бром, фтор, літій, нікель, кремній, ванадій. Третю, найбільш численну групу складають токсичні та умовно токсичні мікроелементи. І якщо при недостатньому рівні забезпечення есенціальними елементами живих організмів виникають хвороби їх дефіциту – гіпомікроелементози, то в разі будь-якого контакту організмів із токсичними мікроелементами виникає синдром інтоксикації - токсикопатії [23, 180, 183].

Складність проблеми поділу мікроелементів на есенціальні та токсичні полягає в тому, що самі есенціальні мікроелементи за певних умов можуть

викликати токсичні реакції, а окремі токсичні елементи за певного дозування та експозиції можуть проявляти властивості есенціальних [5, 114, 213, 492].

Таблиця 4.1

**Класифікація мікроелементів за їх фізіологічним значенням
(А.П. Авцын, 1991)**

Есенціальні	Умовно есенціальні	Токсичні та потенційно токсичні	
залізо	миш'як	алюміній	індій
мідь	бор	кадмій	рубідій
цинк	бром	свинець	срібло
марганець	фтор	ртуть	титан
селен	літій	вісмут	телур
хром	нікель	талій	уран
молібден	ванадій	сурма	вольфрам
йод	кремній	германій	цирконій
кобальт			

Фізіологічно оптимальне мікроелементне забезпечення організму людини відіграє надзвичайно важливу роль у нормальному його функціонуванні [3, 59, 183, 421], оскільки надлишок чи нестача окремих хімічних елементів або їх сполук нерідко призводить до виникнення патологічних станів [2, 149]. Як один з найінформативніших методів визначення впливу хімічних речовин на організм, насамперед в умовах низьких (на рівні або нижче ГДК) їх концентрацій в об'єктах довкілля, поряд з гігієнічними та епідеміологічними методами в останній час поширились дослідження з визначення їх внутрішнього вмісту у біосубстратах людини [18, 159, 201, 202, 251].

Біомоніторинг проводиться з метою доказу наявності зв'язку між зовнішньою експозицією хімічних речовин і поглинутою їх дозою, між станом адаптаційно-компенсаторних процесів в організмі й ризиком погіршення здоров'я.

Кількісний та якісний вміст хімічних сполук у різних біосубстратах організму людини має велике значення для діагностики донозологічних станів, тобто виявлення тих змін, що передують формуванню патологічного процесу. У зв'язку з цим, подібний підхід найбільш актуальний для виявлення екологозалежних і екологозумовлених захворювань [98, 153, 158, 167].

Біологічними середовищами, що найадекватніше відображають закономірності накопичення хімічних сполук в організмі людини є, на думку багатьох авторів [181, 195, 201, 483], цільна кров та сироватка крові.

Організм здорової людини забезпечений достатньо чіткою саморегулюючою системою гомеостазу, в якій важливу роль відіграють і хімічні елементи. Їх рівень у крові відповідає певним фізіологічним закономірностям. Елементний гомеостаз – одна з форм загальної гомеостатичної системи організму, порушення якої відбивається на здатності організму до адаптації в екстремальних умовах [202].

Крім того, як вказують ряд дослідників, мікроелементи, які активно беруть участь у регуляції обмінних процесів в організмі людини, можна умовно розділити на елементи з низькою, середньою та високою гомеостатичною ємністю [142, 180]. Виходячи з фізіологічної суті гомеостатичної ємності, організм мало чутливий до коливань елементів з високою гомеостатичною ємністю, більшість з яких мають виражений токсичний ефект при надлишковому накопиченні в організмі людини – таких, наприклад, як свинець та кадмій, що є антагоністами селену [12]. Тому відхилення в концентрації вищевказаних елементів в організмі в межах допустимих величин можуть відносно легко переноситись, на відміну від елементів, що мають малу гомеостатичну ємність, до яких і належить селен, рівень якого ще більше зменшується з віком. Цей факт ще раз підтверджує важливість пильної уваги вчених світу щодо вивчення міграційних процесів селену у довкіллі, процесів його накопичення та метаболізму в організмі людини.

В останні роки з'являється все більше наукових праць [132, 181], в яких акцентується увага на тому, що лише співвідношення мікроелементів в крові здорових людей та біосфері відображує гомеостаз мікроелементів, в тому числі і селену, оскільки співвідношення мікроелементів у крові та біосфері характеризується наявністю сильного кореляційного зв'язку – $r =$ від 0,93 до 0,98 [44, 132]. Тому, з усіх видів біосубстратів, найретельніше вивчається кров, що найбільш досконально характеризує рівень недавнього надходження селену до організму та дозволяє оцінити середню величину його надходження з продуктами харчування за період від декількох днів до декількох тижнів. Цей показник характеризує загальний вміст активних форм селену (ферментів, селенопереносного білка) і депонованого селену [296, 364].

Для визначення вмісту селену в організмі людини використовується метод кількісного аналізу в біосубстратах людини. Процедура кількісного виділення мікроелемента з усіх типів біологічних проб зазвичай виконується шляхом «мокрого озоління», так званого вологого дигерування, в разі якого відбувається звільнення селену та деструкція органічної речовини. Мокре

озоління виконується з різними хімічними речовинами залежно від різних методів подальшого визначення мікроелемента. Зазвичай використовують різні суміші азотної, сірчаної та соляної кислот, без добавок або із такими добавками, як перекис водню, ртуть, молібден [3].

На сьогоднішній день існує велика кількість різних методів визначення селену в різних біосубстратах [44, 157, 172]: флуориметричний метод з використанням 2,3-діамінонафталіну (ДАН), нейронно-активаційний аналіз, атомно-абсорбційна спектрофотометрія, атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно-зв'язаною плазмою, інверсійна вольтамперометрія, диференційна пульсаційна полярографія, газова хроматографія тощо.

Усі методи, які використовуються для визначення селену, як і для інших мікроелементів, повинні характеризуватись [157]:

- високою чутливістю, тобто мати низьку межу визначення;
- високою точністю, тобто мати високу правильність та відтворюваність результатів визначень;
- високою швидкістю визначення, при чому бажана можливість одночасного визначення декількох мікроелементів, тобто необхідний багатоелементний аналіз;
- достатньо широким інтервалом лінійної залежності інтенсивності аналітичного сигналу від концентрації мікроелемента, що визначається;
- універсальністю відносно природи об'єкта, що аналізується;
- можливістю автоматизації;
- доступністю та низькою вартістю обладнання.

Тією чи іншою мірою цим вимогам відповідають лише деякі з сучасних інструментальних методів аналізу [152, 157]: атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою, метод атомно-абсорбційної спектрометрії з електротермічною атомізацією та метод інверсійної вольтамперометрії.

Метод атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою характеризується надзвичайно низьким порогом визначення, може використовуватись для визначення близько 60 елементів, дозволяє одночасно досліджувати до 6 елементів, проте потребує надзвичайно коштовного і складного обладнання, що робить його малодоступним для більшості лабораторій.

Апаратурне оснащення методу атомного-абсорбційної спектрометрії набагато доступніше та простіше, для багатьох елементів досягається достатньо висока чутливість, проте це одноелементний метод аналізу.

Найбільшою ж мірою перерахованим вимогам відповідає інверсійна вольтамперометрія - високочутливий селективний багатоелементний метод

аналізу, який піддається автоматизації і не потребує коштовного та складного обладнання [152, 157].

Вольтамперометрія – електрохімічний метод дослідження та аналізу, який оснований на реєстрації аналітичного сигналу, що виникає в результаті електрохімічної реакції на індикаторному електроді (золотому в разі визначення селену) при розгортці зовнішньої поляризуючої напруги. Джерелом інформації для якісного й кількісного аналізу слугує вольтамперограма – графічне зображення залежності струму від потенціалу мікроелектрода. Чутливість методу зазвичай може сягати до $n \cdot 10^{-8}$ моль/л. Ще одним позитивним моментом методу інверсійної вольтамперометрії для визначення селену є те, що в разі вмісту мікроелемента в середовищі, яке досліджується на рівні, нижчому за вказаний поріг, можна використати метод його попередньої концентрації на поверхні індикаторного електроду, що дозволяє досягнути меж визначення на рівні $10^{-10} - 10^{-11}$ моль/л [157].

Таким чином, розмаїття перерахованих методик використовується для визначення реального стану забезпеченості організму людини селеном – селенового статусу. Що ж розуміють під цим терміном? Селеновий статус – це рівень забезпеченості організму людини селеном, який оцінюється за рівнем вмісту мікроелемента в сироватці крові, волоссі, нігтях тощо [143, 488].

З метою отримання найбільш точних даних щодо вмісту селену у сироватці крові мешканців промислового регіону України, нами був використаний саме метод інверсійної вольтамперометрії.

Для отримання широкого діапазону результатів дослідженню підлягали люди різних вікових категорій у вікових групах 18-29, 30-39 та 40-59 років (відповідно до критеріального розподілу потреб у харчових речовинах та енергії населення згідно з існуючими в Україні рекомендаціями) [130] та статі, аналогічно із визначенням їх раціону харчування, для можливості адекватного аналізу взаємозв'язку цих величин – рівня добового надходження мікроелемента та селенового статусу людини.

Біомоніторинг селену, проведений співробітниками кафедри загальної гігієни ДМА [139] серед мешканців Дніпропетровського регіону (табл. 4.2) свідчить, що концентрація мікроелемента у сироватці крові населення, в середньому, становить $0,097 \pm 0,002$ мг/л, що на 16% нижче ніж величини оптимального рівня селензабезпеченості населення, рекомендованого Національною науково-дослідницькою радою США та рядом провідних вчених щодо цієї проблеми - $0,115-0,120$ мг/л, а за деякими даними - до 130 мг/л [93, 143, 221, 386], що відображено в існуючих на сьогоднішній день критеріях рівнів забезпеченості населення селеном (табл. 4.3).

Таблиця 4.2

**Вміст селену в сироватці крові
населення Дніпропетровської області ($M \pm m$)**

Територія дослідження	Концентрація, мг/л
м. Дніпропетровськ	0,092±0,002
м. Дніпродзержинськ	0,093±0,005
м. Нікополь	0,095±0,007
м. Новомосковськ	0,102±0,003
Верхньодніпровський р-н	0,106±0,009
Дніпропетровський р-н	0,092±0,004
Криничанський р-н	0,091±0,006
Нікопольський р-н	0,092±0,007
Новомосковський р-н	0,110±0,004
Дніпропетровська область у цілому	0,097±0,002

Згідно з такою класифікацією, середній вміст мікроелемента в сироватці крові мешканців індустріального регіону, в цілому, відповідає рівню субоптимальної забезпеченості (0,09-0,115 мг/л). При цьому його концентрації у сироватці крові жителів промислових територій коливаються від 0,091±0,003 до 0,095±0,007 мг/л, тоді як для мешканців контрольних міст та районів (аграрно-промислових) його вміст у сироватці крові становить 0,102±0,003 мг/л – 0,110±0,004 мг/л [137, 139].

Таблиця 4.3

**Класифікація стану забезпеченості селеном населення за вмістом у
сироватці крові**

Концентрація, мкг/л	Рівень забезпеченості
<70	глибока недостатність
70-90	легка форма недостатності
90-115	субоптимальна забезпеченість
115-130	оптимальна забезпеченість
>130	забезпеченість вище фізіологічного оптимуму

Селеновий статус мешканців промислових територій на 6,7 - 16,0 % нижчий порівняно з таким у жителів непромислових, контрольних територій,

проте достовірною ця різниця є лише для населення міст Дніпропетровська та Новомосковська, а також для промислових адміністративних районів по відношенню до аграрно-промислового Новомосковського району ($p < 0,01$).

Таким чином, селеновий статус мешканців промислово розвинутого центрально-лівобережного регіону України, в цілому, відповідає субоптимальному рівню [138]. Такий же рівень забезпеченості мікроелементом за даними дослідження сироватки крові (табл. 4.4) характерний і для населення різних країн Світу - Росії (Володимирівська, Ленінградська, Московська області) – у межах 0,097 - 0,101 мг/л, Білорусії (Вітебська область) – у межах 0,09-0,110 мг/л, Литви (м. Вільнюс) - $0,096 \pm 0,002$ мг/л, Туркменії (м. Ташауз) - $0,111 \pm 0,002$ України (м. Білгород-Дністровський) - $0,113 \pm 0,003$ мг/л.

Легка форма недостатності мікроелемента характерна, в цілому, для мешканців м. Запоріжжя (Україна), м. Гомель та м. Могилів (Білорусія), м. Кедайняй (Литва), м. Гранада (Іспанія), населення Швеції, Чехії та Хорватії – в межах 0,074-0,088 мг/л.

Крім того, існують міста, середній рівень селензабезпеченості мешканців яких характеризується глибокою недостатністю - м. Славутич (Україна) - $0,067 \pm 0,002$ мг/л. Такий факт пояснюється особливістю цього міста, яке належить до територій підвищеного ризику [172] внаслідок значного опромінення в результаті аварії ЧАЕС. Крім того, велика частина мешканців чоловічої статі м. Славутича працювали на ЧАЕС чи були ліквідаторами наслідків аварії та зазнали безпосереднього опромінення.

З наведених у таблиці міст лише мешканці м. Одеси та Одеської області (прибережні території) (Україна) та мешканці м. Баку (Азербайджан) мають оптимальний рівень забезпеченості селеном – на рівні 116-122 мкг/л, що відповідає рекомендаціям National Research Council, Washington (1989), G. Alfthan (1999) [221, 386].

Вказані території розташовані на узбережжі Чорного та Каспійського морів. Із літературних джерел відомо [44, 209], що рослини, тварини та люди, які мешкають на узбережжі морів та океанів, мають більш високий селеновий статус по відношенню до внутрішніх районів материків завдяки адсорбції селену рослинами із морської води, вживанням більшої кількості морепродуктів, багатих селеном. Такі дані підтверджені у результатах досліджень, проведених Н.А. Голубкіною та Л.Ф. Щелкуновим [209] серед населення Одеської області - частка людей з високими концентраціями селену становить 40-100%, а в північних, більш віддалених районах їх частка становить лише 29%.

Вміст селену у сироватці крові за даними різних авторів

Контингент досліджених	Концентрація, мг/л
Здорове населення обох статей [132]	0,06-0,12
Чоловіки м. Новосибірська, Росія [115]	0,02-0,2
Жінки м. Новосибірська, Росія [115]	0,05-0,1
Населення м. Запоріжжя, Україна [172]	0,085±0,0009
Населення м. Одеси, Україна [209]	0,116±0,006
Населення Одеської області, Україна [209]	0,122±0,015
Населення Володимирської обл., Росія [172]	0,101±0,004
Населення Ленінградської обл., Росія [172]	0,097±0,011
Населення Московської обл., Росія [172]	0,101±0,009
Населення Вітебської області, Білорусія [143]	0,09-0,110
Населення м. Гомель, Білорусія [172]	0,076±0,004
Населення м. Могилів, Білорусія [172]	0,083±0,003
Населення м. Баку, Азербайджан [172]	0,118±0,004
Населення м. Вільнюс, Литва [172]	0,096±0,002
Населення м. Кедайняй, Литва [172]	0,088±0,003
Населення м. Ташауз, Туркменія [172]	0,111±0,002
Населення м. Славутич, Україна [172]	0,067±0,002
Населення м. Білгород-Дністровський, Україна [172]	0,113±0,003
Здорове населення [211]	0,171
Здорове населення обох статей [444]	0,094±0,0022
Населення обох статей м. Гранада, Іспанія [451]	0,075±0,03
Здорове населення обох статей [516]	0,069-0,123
Здорове населення обох статей, США [483]	0,055-0,130
Здорове населення обох статей, Швеція [490]	0,087
Населення Хорватії [245]	0,074
Доросле населення, Чехія [470]	0,076

Максимальні значення вмісту селену в плазмі крові людини зареєстровані в селентоксичних районах Китаю – 494 мкг/л. Вміст біотика в сироватці крові мешканців Венесуели коливається в межах 62-335 мкг/л, у США – від 91 до 198 мкг/л. Аналіз цього показника у жителів Європи свідчить

про те, що в цьому регіоні Світу найнижча концентрація селену в крові населення характерна для Сербії – 41 мкг/л, Болгарії – 52 мкг/л, Угорщини – 71 мкг/л. Найбільш високий вміст виявлено в сироватці крові мешканців Норвегії – 115-132 мкг/л [172, 221, 453, 514].

Для жителів Росії середні концентрації мікроелемента в їх сироватці крові коливаються від 62 мкг/л у західних регіонах до 145 мкг/л у східних. Ґрунтуючись на отриманих даних, В.А.Тутельян и соавт. [172] виділили три групи регіонів (табл. 4.5): з низьким рівнем селену – 60-80 мкг/л, з помірним – 81-110 мкг/л та високим – понад 115 мкг/л, що використовується для оцінки стану забезпеченості мікроелементом разом з класифікацією, наведеною у таблиці 4.3.

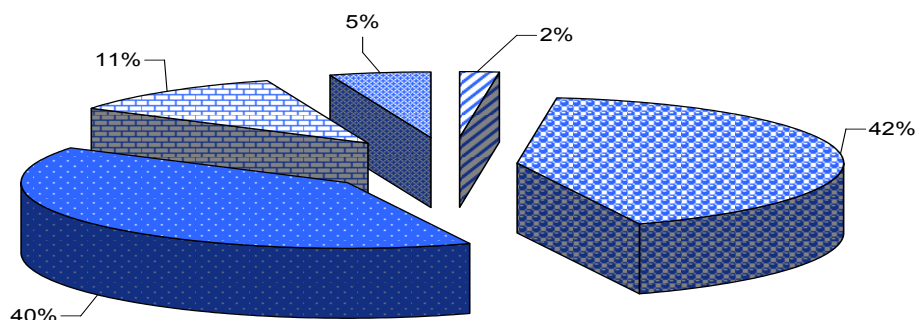
Таблиця 4.5

**Класифікація селензабезпеченості населення
за вмістом мікроелемента у сироватці крові
(В.А.Тутельян и соавт., 2002)**

Концентрація, мкг/л	Рівень забезпеченості
60-80	низький
81-110	помірний
Понад 115	високий

Що стосується індивідуальних рівнів селенового статусу населення промислового регіону України (на прикладі Дніпропетровської області), нами [138] встановлено (рис. 4.1), що у 2% обстежених концентрація селену в сироватці крові становить менше ніж 70 мкг/л, що свідчить про наявність глибокого дефіциту, у 42% населення виявлено легку форму недостатності селену (70-90 мкг/л), у 40% - субоптимальний рівень забезпеченості, 11% обстежених мають оптимальний рівень селензабезпеченості (115-130 мкг/л), а у 5% населення концентрація мікроелемента у сироватці крові перевищує фізіологічний оптимум – понад 130 мкг/л [137].

Аналіз статеві-вікових особливостей мікроелементного складу сироватки крові населення Дніпропетровської області (табл. 4.6) виявив, що вміст біотика у крові жінок, в середньому, на 5% ($p<0,05$) вищий порівняно з чоловіками, що зумовлено суттєвою – на 9% ($p<0,05$) різницею концентрації мікроелемента у віковій категорії 30-39 років.



- < 70 мкг/л,
 - 70-90 мкг/л,
 - 90-115 мкг/л,
 - 115-130 мкг/л,
 - >130 мкг/л

Рис. 4.1. Селеновий статус населення Дніпропетровської області

Отримані нами дані у різниці концентрації мікроелемента залежно від статі співпадають з даними інших вітчизняних та зарубіжних вчених [209, 467]. Хоча зустрічаються праці, в яких не вдалося встановити достовірних статевих відмінностей у концентрації селену в сироватці крові - 96 мкг/л у чоловіків та 97 мкг/л у жінок [169]. Можливо, цей факт пов'язаний з досліджуванним контингентом, до якого належали хворі на надсегментарну вегетативну дисфункцію, середній вік яких, крім того, становив 48,3 роки (у наших же дослідженнях вдалося встановити, що максимальна різниця у концентраціях мікроелемента характерна для більш молодшої вікової групи – 30-39 років).

Таблиця 4.6

Статеві-вікові відмінності у концентраціях селену сироватки крові жителів Дніпропетровської області (М ±m)

Вік, роки	Концентрація селену, мг/л	
	чоловіки	жінки
18-29	0,092±0,002	0,094±0,004
30-39	0,092±0,003	0,101±0,003
40-59	0,099±0,003	0,106±0,004
18-59	0,095±0,001	0,100±0,002

У деяких літературних джерелах [209] більш високий рівень забезпеченості селеном жінок пояснюють специфікою харчування (більш високим вживанням хлібобулочних виробів), локально високими рівнями надходження мікроелемента, а також наслідками антропогенного впливу. Проте, на нашу думку, такі відмінності більшою мірою пов'язані з фізіологічними особливостями чоловічого та жіночого організмів, гормональним впливом, а також з більшим рівнем надходження токсичних елементів професійного походження до організму чоловіків.

Що ж стосується вікових особливостей концентрації мікроелемента серед осіб однієї статі, то помітно, що найвища концентрація селену в сироватці крові спостерігається серед жіночого населення вікової категорії 40-59 років, яка на 11,3% вища порівняно з жінками 18-29 років ($p < 0,05$). Відмінності у концентрації селену в крові чоловічого населення виявилися недостовірними.

Чітку закономірність до збільшення концентрації селену в крові показано і в дослідженнях Б.П. Сучкова [193] та Г.М. Абдуллаєва [1] (табл. 4.7). Згідно з даними Б.П. Сучкова, концентрація селену в крові осіб юнацького та підліткового віку досить висока, у дорослих молодого віку (20-29 років) вона мінімальна, після 39 років починає зростати й сягає максимальних показників після 50 років, що підтверджується розрахованим автором коефіцієнтом кореляції ($r=0,42$; $p < 0,01$).

Таблиця 4.7

Концентрація селену у цільній крові залежно від віку

Вікова група, роки	Концентрація, мг/л (Б.П. Сучков, 1996)	Концентрація, мг/л (Г.М. Абдуллаєв, 1976)
До 19 років	0,453±0,143	0,08±0,01
20-29	0,382±0,098	0,10±0,001
30-39	0,397±0,073	0,12±0,015
40-49	0,436±0,035	0,12±0,002
50 і старші	0,584±0,089	-

Згідно з даними Г.М. Абдуллаєва [1], мінімальна концентрація елемента характерна для вікової категорії до 19 років і починає зростати, сягаючи максимуму в 30-39 років. Як видно, отримані авторами дані дещо відрізняються, хоча й показують чітку картину зростання концентрації селену з віком.

У роботі Р.И. Самохвалова [169], вікова категорія досліджуваних в якій поділялась на молодших і старших за 48 років, отримані дані про тенденцію до зменшення вмісту селену з віком – 94 мкг/л для людей, молодших 48 років та 86 мкг/л – для старшої вікової категорії. Відмінності в отриманих автором даних та результатах, наведених вище, можна пояснити різницею у виборі контингенту дослідження (у вікову категорію старших 48 років входили люди віком до 74 років, у молодшу – від 30 років до 48), а також тим, що дослідження проводились незалежно від статі, що, вірогідно, нівелювало отримані автором результати.

Разом з тим, існування вікової залежності концентрації селену в сироватці крові і в дослідженнях на території Одеської області не доведено [209], що також пов'язано з вибором контингенту досліджень практично однієї вікової групи – 39-50 років (середній вік – 43 роки), для якої не характерне суттєве коливання вмісту селену.

Для розуміння реального стану селензабезпеченості населення тієї чи іншої країни необхідне чітке розмежування даних, отриманих різними авторами щодо концентрації мікроелемента в сироватці крові чи цільній крові, оскільки результати досліджень можуть суттєво відрізнятися за рахунок більших концентрацій селену саме в цільній крові, що пов'язано з переважною локалізацією мікроелемента в клітинах крові (еритроцитах). Так, згідно з даними [193], поданими в таблиці 4.8, концентрація селену в крові мешканців аграрно-промислового західного регіону України становить, в цілому, $0,408 \pm 0,095$ мг/л для лісостепової зони та $0,443 \pm 0,059$ мг/л – для гірсько-передгірської, тобто показники концентрації селену в суцільній крові більш ніж у 3 рази перевищують дані щодо його вмісту в сироватці крові.

Таблиця 4.8

**Концентрація селену в цільній крові мешканців України
(Чернівецька область), мг/л**

Стать	Природно-географічні зони	
	лісостепова	гірсько-передгірська
Чоловіки	$0,437 \pm 0,075$	$0,475 \pm 0,053$
Жінки	$0,379 \pm 0,116$	$0,411 \pm 0,065$
Обидві статі	$0,408 \pm 0,095$	$0,443 \pm 0,059$

Таким чином, вміст селену в цільній крові мешканців України дещо вищий за результати аналогічних досліджень у інших країнах (табл. 4.9) та ще раз підтверджує факт значної варіації цього показника – від 0,056 мг/л у Фінляндії до 0,37 мг/л в Англії, з середніми показниками здебільшого по США - 0,206-0,220 мг/л, що зумовлено низкою факторів: різними методиками дослідження з використанням методів різної чутливості, різним контингентом дослідження - відсутність його стратифікації за статеві-віковим складом, що впливає на кінцевий результат (гематокрит у чоловіків, як відомо, вищий ніж у жінок, що актуально при дослідженні цільної крові) та, звичайно, особливостями забезпеченості мікроелементом мешканців тієї чи іншої країни.

Таблиця 4.9

Вміст селену у цільній крові за даними різних авторів

Контингент досліджених	Концентрація, мг/л
США, доросле населення [254]	0,22
Здорове населення 20-50 років [1]	0,11±0,007
Здорове населення 18-80 років [174]	0,229±0,035
Здорове населення [174]	0,11
США, чоловіки [174]	0,206
Здорове населення [185]	0,12±0,03
Канада, населення в цілому [174]	0,10-0,34
Канада, Онтаріо [174]	0,182±0,034
Єгипет, здорове населення [174]	0,068
Англія, здорове населення [174]	0,26-0,37
Швеція, здорове населення [174]	0,120
Фінляндія, Хельсінкі [174]	0,081±0,015
Фінляндія, Лаппеенранта [174]	0,056±0,017

Вище ми детально зупинилися на характеристиці вмісту селену в крові (цільній чи сироватці) для дорослого населення. Проте не менш важливим з діагностичної точки зору є визначення селенового статусу населення інших вікових категорій – дітей та підлітків, а також людей в особливому фізіологічному стані – вагітних.

Зазвичай вважається, що в Росії, країнах СНД та Балтії існує глибокий дефіцит селену у вагітних та новонароджених. Причини такої ситуації вдалося

виявити завдяки дослідженням, проведеним вченими РАМН [77, 172]. Справа в тому, що під час вагітності рівень селену в сироватці крові значно знижується (рис. 4.2), що супроводжується змінами практично всіх показників гомеостазу

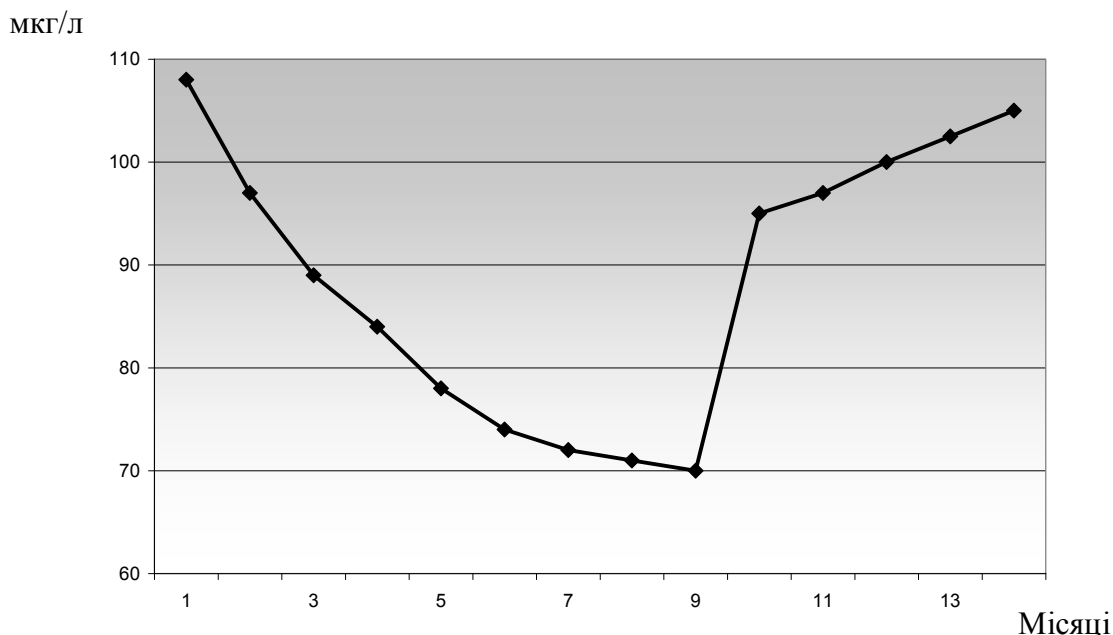


Рис. 4.2. Динаміка рівня селену в сироватці крові жінок у період вагітності та після пологів

мікроелемента: вмісту селену в еритроцитах, активності селензалежної глутатіонпероксидази, рівня виділення елемента з сечею. Експериментальні ж дані свідчать, що насправді мова йде лише про перерозподіл всередині організму внаслідок інтенсивного ендogenous регулювання, що забезпечує його накопичення в тканинах плоду та амніотичній мембрані, зниження рівня в сироватці крові та виділення з сечею [294, 503]. Незважаючи на суттєві розбіжності у зниженні концентрації біотика в сироватці крові вагітних (табл. 4.10), існує пряма кореляція ($r=0,939$, $p<0,001$) між цим показником та вмістом селену в сироватці крові здорового населення регіону, що досліджується [57].

Оскільки зниження рівня біотика в сироватці крові в період вагітності відбувається монотонно [438], вчені [77] розраховували оптимальну його концентрацію в сироватці крові вагітних (табл. 4.11): на кінець першого триместру – 104-109 мкг/л, другого – 98-103 мкг/л, третього – 95-100 мкг/л. Вказані показники можуть слугувати критеріальним орієнтиром при оцінці селенового статусу в період вагітності. При цьому, якщо при досить високому вихідному рівні селену в сироватці крові до кінця вагітності показники більшості жінок залишаються в межах норми, то при низькому вихідному рівні

Вміст селену у сироватці крові вагітних та невагітних жінок, мкг/л

Регіон, місто	Невагітні M±m	Вагітні (III триместр) M±m	Межі коливання
Україна, Славутич	69±6	54±9	32-68
Марій-Ел, Йошкар-Ола	96±8	87±9	70-103
Башкортостан:			
Чишми	86±9	80±12	54-97
Салават	96±10	90±12	77-103
Уфа	97±9	71±7	66-87
Стерлитамак	98±9	83±11	59-98
Москва	103±12	75±9	63-84
Московська область, Зеленоград	85±8	59±10	47-70
Нижній Новгород	108±10	76±8	61-85
Туркменія:			
Ташауз	111±6	83±17	74-104
Сахалін	138±5	96±18	96-150

біотика в сироватці крові до кінця вагітності спостерігається його недостатність. Такий факт викликає занепокоєння саме для жінок – мешканок промислових регіонів, адже в наших дослідженнях середній рівень забезпеченості мікроелементом здорових жінок найбільш активної репродуктивної вікової групи 18-29 років майже сягає легкої форми недостатності - $0,094 \pm 0,004$ мкг/л. Тобто, згідно з даними російських вчених, це може призвести до глибокого дефіциту елемента під час вагітності, особливо в останньому триместрі, що є небезпечним як для жінок, так і для немовлят, про що більш детально йтиме мова у наступному розділі.

Рівень забезпеченості селеном немовлят, які знаходяться на грудному та штучному вигодовуванні, відрізняється [164]. Ця різниця (забезпеченість мікроелементом дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні вища порівняно з дітьми на штучному вигодовуванні) більш виражена на першому місяці життя дитини і зберігається в наступні два місяці. У подальшому забезпеченість мікроелементом поступово вирівнюється і залишається приблизно однаковою у подальші місяці життя дитини, що, найімовірніше, зумовлено поступовим введенням прикорму, який і робить суттєвий внесок у рівень забезпеченості селеном немовляти.

Таблиця 4.11

**Оптимальний вміст селену у сироватці крові вагітних
на різних термінах вагітності**

Концентрація, мкг/л	Триместр вагітності
104-109	перший
98-103	другий
95-100	третій

Дані щодо вмісту селену в сироватці крові дітей різних країн коливаються в межах від 50 до 150 мкг/л [368] чи 60-120 мкг/л [132, 181]. Вміст селену в сироватці крові юнаків та дівчат [174] становить 120 ± 30 мкг/л, за іншими даними [470] - 69 мкг/л.

Згідно з дослідженнями Л.А. Решетник и соавт. [164] встановлено, що вміст селену в сироватці крові достовірно збільшується з $53,0 \pm 2,2$ мкг/л у віковій групі 1-3 роки до $80,1 \pm 2,5$ мкг/л у віковій групі 12-15 років (табл. 4.12). Вміст селену у волоссі дітей збільшується з 1,12 мкг/г у віковій групі 1-3 роки до 1,66 мкг/г у віковій групі 12-15 років. Таким чином, отримані дані щодо вікової динаміки концентрації мікроелемента у дітей свідчить про його зростання, що ще раз підтверджує наведені вище дані стосовно вікової динаміки концентрацій селену в дорослого населення. Вміст селену у волоссі дітей, згідно з А.В.Скальним, коливається в межах 0,7-1,5 мкг/г [132, 181].

Таблиця 4.12

**Оптимальний вміст селену в сироватці крові вагітних
на різних термінах вагітності**

Вид біосубстрату	Вікова група, роки	Концентрація селену, мкг/л (мкг/г)
Сироватка крові	1-3	$53,0 \pm 2,2$
	12-15	$80,1 \pm 2,5$
Волосся	1-3	1,12
	12-15	1,66

Аналізуючи дані літератури стосовно статевих відмінностей концентрації селену у дитячому віці, можна помітити, що думки різних вчених стосовно цього питання розходяться [164]. Одні вчені вважають, що вміст селену у сироватці крові дітей не залежить від статі чи відмінності недостовірні (у хлопчиків-підлітків – $83,1 \pm 10,1$ мкг/л ($71,9 \pm 2,3$ мкг/л), у підлітків-дівчаток – $81,7 \pm 11,0$ мкг/л ($67,5 \pm 2,9$ мкг/л), що може бути пов'язане, за припущенням авторів, із відносним гомеостазом селену в організмі). Інші зазначають про існування відмінностей – у хлопчиків більш високі рівні мікроелемента у всіх вікових групах. Згідно з третіми даними, вміст селену в плазмі, еритроцитах та волоссі дівчаток вище ніж у хлопчиків (сироватковий селен у дівчаток – $71,0 \pm 9,0$ мкг/л, у хлопчиків – $65,0 \pm 10,0$ мкг/л).

Стосовно вмісту біотики у волоссі – він відображує його тканинні запаси в організмі та достовірно нижчий у волоссі хлопчиків ($1,38 \pm 0,006$ мкг/г) порівняно з дівчатками ($1,61 \pm 0,05$ мкг/г) [164]. Концентрація мікроелемента у волоссі дітей, які мешкають на територіях з інтенсивним забрудненням довкілля, достовірно нижча порівняно з дітьми, що мешкають на «умовно чистих» територіях, що свідчить про те, що на територіях антропогенного впливу в складі забруднювачів довкілля присутні ксенобіотики, які є антагоністами селену і сприяють або їх конкурентному всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті, або підвищеному використанню селену як антиоксиданта [262, 319, 413, 418].

Як зазначають вчені [56, 164], вміст селену у волоссі та нігтях має більшу інформативність для ретроспективних досліджень порівняно з визначенням його концентрацій у сироватці крові. Його вміст у вказаних біосубстратах відображує рівень вживання мікроелемента протягом більш тривалого періоду порівняно з кров'ю – від декількох тижнів до декількох років [455, 499]. Проте ці показники залежать від контамінованості харчового раціону важкими металами та віддзеркалюють селеновий статус переважно органічного походження [425]. Крім того, на результати може впливати широке використання населенням шампунів проти лупи, активним складовим компонентом якого є селен.

Взагалі, як вдалося встановити В.Л. Сусликову и соавт. [132], співвідношення мікроелементів у сечі та волоссі людини не відповідають таким у біосфері, на відміну від сироватки крові. Розраховані авторами коефіцієнти кореляції виявили досить слабкий зв'язок мікроелементів у волоссі та біосфері (r - від 0,07 до 0,09).

Концентрація селену в нігтях мешканців різних країн світу коливається від 300 до 2700 мкг/кг, при середньому рівні 750 мкг/кг. Результати епідеміологічних досліджень [172] дозволили виділити три групи населення за

рівнем вживання селену – низький, середній та високий, що відповідає вмісту селену в нігтях 100-400 мкг/кг, 450-1100 мкг/кг та понад 1300 мкг/кг відповідно (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**Класифікація рівня селензабезпеченості населення за показниками його
добового надходження та вмісту в нігтях
(В.А.Тутельян и соавт., 2002)**

Рівень селензабезпеченості	Добова доза селену, мкг	Концентрація в нігтях, мкг/кг
Низький	11-56	100-400
Середній	66-125	450-1100
Високий	196-250	450-1100

Незважаючи на високу популярність визначення стану забезпеченості організму людини селеном за вмістом його в сироватці крові, багато вчених віддають перевагу визначенню вмісту елемента у волоссі, оскільки вважають, що він найбільш точно характеризує селеновий статус людини [56, 164, 208]. Проте для більшої ефективності досліджень та усунення похибки, при проведенні досліджень необхідно враховувати зовнішню контамінацію волосся біотиком (селенвміщуючі шампуні), а також сезон року, оскільки доведено, що концентрація селену у волоссі максимальна влітку, а мінімальна – взимку [56].

Дослідження з вивчення селену у волоссі дорослого населення і його залежності від концентрації мікроелемента у продуктах харчування проведені Л.Ф.Щелкуновым и соавт. [208] у південному регіоні України (Одеська область). Вміст селену у волоссі чоловіків віком 22-66 років становив від 565 до 1112 мкг/кг (середнє значення – $744,2 \pm 47,8$ мкг/кг), у жінок віком 24-72 роки – від 399 до 1072 мкг/кг (середнє значення – $698,3 \pm 63,4$ мкг/кг). Автори, аналізуючи отримані результати, дійшли висновків, що не існує ніяких суттєвих залежностей між вмістом селену у волоссі та віком, вагою, зростом і статтю людей. Враховуючи значну варіацію вмісту селену у волоссі людей, що мешкають в одній місцевості, вчені констатують, що дуже великі значення можуть бути пов'язані із частим використанням шампунів (меншою мірою), більшість яких містить селен, який переходить при митті у верхні шари волосся. Вміст мікроелемента у волоссі жителів України коливається від 399 до 1112 мкг/кг, Росії - у межах 485-800 мкг/кг [172, 209].

Середній вміст селену в твердих тканинах зубів жителів України (табл. 4.14), згідно з даними Б.П. Сучкова [193], при змінному прикусі у 1,57-2,17 разу вищий порівняно з концентрацією мікроелемента в зубах при простійшому прикусі. У межах відповідної природно-географічної зони середній вміст мікроелемента в твердих тканинах зубів дорослого населення достовірно вищий, ніж у дітей. В обох вікових групах збільшення середнього вмісту селену відбувається у напрямку: лісостепова – передгірська – гірська зони, що відображує загальні особливості розподілу мікроелемента у ґрунті природних угідь та відповідає середньому вмісту біотика в добовому раціоні населення.

Таблиця 4.14

Вміст селену у твердих тканинах зубів жителів України, мг/кг

Вид прикусу	Природно-географічна зона		
	гірська	передгірська	лісостепова
Змінний	2,920±0,448	0,582±0,026	0,197±0,006
Постійний	4,572±0,544	1,262±0,140	0,348±0,019

Екскреція з сечею – основний шлях виведення селену з організму, лінійно залежить від рівня добового надходження селену та його хімічної форми [499]. Відсоток екскреції мікроелемента з сечею – досить постійна величина і становить 40-45% від добового надходження. При цьому, у жінок виділяється більше селену, ніж у чоловіків. Встановлено, що фізіологічно зниженою є екскреція біотика у дітей, вагітних та літніх людей. Найвища концентрація мікроелемента в сечі спостерігається у людей віком 30 років. Його виведення знижується також при збільшенні фізичного навантаження. Більш адекватним показником елімінації селену з сечею є - селен (мкг)/креатинін (г). Вважається, що вміст селену в сечі – адекватний біомаркер його надходження до організму [164, 428]. Концентрація мікроелемента в сечі здорових донорів, у середньому, становить 0,02±0,003 мкг/мл [1], у дітей – 25,4±3,6 мкг/добу [172, 193]. Іншими вченими [132, 181] наводяться дані меж коливання концентрації мікроелемента в сечі дітей – від 15 мкг/л до 45 мкг/л.

Завдяки існуючим міграційним ланцюгам та головній ролі харчового шляху у надходженні мікроелемента до організму людини, концентрація селену в крові відображує його вміст, у першу чергу, в раціоні харчування [193, 371], що наглядно показано на прикладі Китаю. Саме дослідження в цій країні стали

вагомим доказом на підтримку висновку експертів ВООЗ [44] про існування прямого зв'язку між ступенем забезпеченості селеном складових частин добового раціону та середньою концентрацією біотика в крові населення. Відповідно до розрахованих автором [193] коефіцієнтів регресії, збільшення селену в раціоні на 1 мкг приводить до відповідного підвищення його концентрації в 1 л крові на 1,25 мкг. Експериментальні дослідження на тваринах [336] також підтверджують існування тісної кореляції між концентрацією селену в крові та в раціоні харчування.

Н.А. Голубкина и соавт. [58] зазначають, що результати вмісту селену в основних ланцюгах харчового шляху надходження селену із ґрунтів до організму людини в деяких регіонах Росії, країнах СНД та Балтії свідчать про існування прямого кореляційного зв'язку між цими показниками. Проте різниця у величині забезпеченості окремих регіонів менш значуща порівняно з рівнями селену в ґрунтах, що, найімовірніше, пов'язано з відсотком привізних продуктів харчування в щоденному раціоні населення, тобто найбільш виражена залежність величини селенового статусу від його вмісту в ґрунтах характерна для малих населених пунктів і областей, де місцеві продукти харчування відіграють домінуючу роль.

Ґрунтовні дослідження з визначення кореляційної залежності між рівнем добового вживання селену та його вмістом у цільній крові, сироватці крові, нігтях і сечі проведені в Америці, в Північній Дакоті [499]. Вченими виявлено наявність вираженої прямої кореляційної залежності між вказаними показниками (рис. 4.3), при цьому коефіцієнти кореляції були більш значними в разі проведення розрахунку рівня надходження мікроелемента до організму людини на кілограм маси тіла порівняно із загальним рівнем.

Слід зазначити, що кореляція між рівнем надходження селену з продуктами харчування та рівнем елемента у плазмі крові залежить від методики дослідження: при оцінці 24-годинного вживання їжі коефіцієнт кореляції становить від +0,12, а при більш тривалому спостереженні – від +0,406 до 0,962 [164].

Аналогічні дані щодо існування тісного взаємозв'язку між селеновим статусом організму та рівнем добового вживання мікроелемента отримані і в наших дослідженнях [137], в яких чітко простежується залежність концентрації біотика у сироватці крові здорових донорів від вмісту селену в раціоні харчування ($r=0,90$, $p<0,05$). Оскільки провідна роль, як вже раніше зазначалось, у забезпеченні населення України селеном належить продуктам переробки зерна, ґрунтуючись на результатах наших досліджень, прямий та тісний зв'язок було доведено також між вмістом селену у пшеничному борошні та його концентрацією в сироватці крові - $r=0,80$, $p<0,05$.

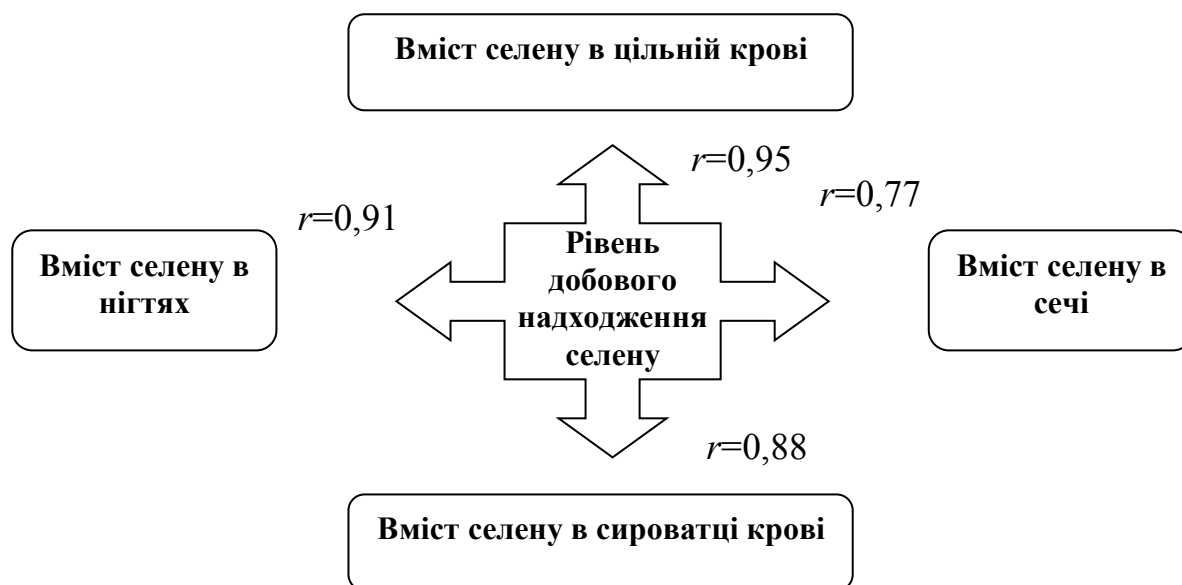


Рис. 4.3. Залежність концентрації селену у сироватці крові від рівня добового його вживання

Тотожні результати отримані вченими РАМН, у яких найбільший коефіцієнт кореляції ($r=0,765$, $p<0,01$) також встановлено між рівнем селену в сироватці крові і концентрацією мікроелемента в пшениці, яку використовують для харчових цілей [54].

Залежність селенового статусу організму від концентрації елемента в харчовому раціоні показана при дослідженнях його вмісту у волоссі жінок м. Москви віком 25-34 років [142]. При цьому, дефіцит мікроелемента у щоденному раціоні харчування становив 57%, а дефіцит мікроелемента у волоссі – майже 30%.

Проте результати комплексних біогеохімічних досліджень, як зазначають Л.Ф. Щелкунов и соавт. [208], свідчать, що прояв селендефіцитних патологій у низці випадків не залежить від його рівнів у харчових шляхах, а зумовлений техногенними та біологічними факторами (використання поймених та кормових трав, що культивуються, розведення слабо адаптованих порід тварин, незбалансованість раціону харчування).

Вміст біотика у крові залежить, крім того, від наявності патологічного процесу в організмі і змінюється в різні періоди життя у здорової людини: підвищується в пубертатному періоді, що пов'язано з функціонуванням соматотропного гормону, знижується під час вагітності й швидко відновлюється в період лактації [172].

Антиоксидантна система (АОС) посідає одне з центральних місць при захисті організму від дії несприятливих чинників навколишнього середовища фізичної, хімічної та біологічної природи [372, 398]. Біохімічні механізми

антиоксидантного захисту (АОЗ) є складною системою, в якій можуть бути виділені чотири основні ланки: антиоксидантні ферменти (каталаза, глутатіонпероксидаза та ін.); низькомолекулярні антиоксиданти, що синтезуються в організмі (глутатіон та ін.); природні антиоксиданти, що надходять до організму з харчовими продуктами (вітаміни С, Е, Р та мікроелементи – селен, цинк та ін.); специфічні білки та пептиди, що зв'язують іони перехідних металів, які каталізують реакцію вільнорадикального окиснення (ферритин, церулоплазмін та ін.) [495].

Серед вищевказаних компонентів АОЗ особливу увагу необхідно звернути на антиоксидантні ферменти, до яких належать глутатіонпероксидази [220, 312, 465]. Це третя лінія захисту від вільнорадикального окиснення, що представлена чотирма видами селензалежних ферментів сімейства селенвмісних глутатіонпероксидаз. Антиоксидантний ефект селену в складі глутатіонпероксидаз є поступовим і тривалим [101, 337].

З усіх селензалежних глутатіонпероксидаз найбільш значущим ферментом є глутатіонпероксидаза еритроцитів (GPX1), оскільки система глутатіон-глутатіонпероксидаза еритроцитів відіграє основну роль у знешкодженні гідропероксидів різноманітних сполук ендо- і екзогенної природи, утворення яких ініціюється гідроксил-радикалом. Незважаючи на те, що у видаленні надлишку гідропероксидів бере участь і каталаза, головну роль в АОЗ відіграє саме глутатіонпероксидазна реакція [110, 220].

Проте дані щодо активності глутатіонпероксидаз для наших досліджень представляють великий інтерес ще й тому, що вона відбиває рівень накопичення селеноцистеїну і є характерним показником селенового статусу, особливо при дефіциті елемента [44, 172, 193, 268, 312]. Під впливом абіотичних важких металів виникає ризик вторинного дефіциту селену в організмі [418]. А тому результати визначення концентрації мікроелемента в крові можуть бути в межах норми, незважаючи на суттєве зниження активних форм селену. За таких умов визначення активності GPX дозволяє більш адекватно оцінити дійсну картину рівня селенозабезпеченості організму.

Надзвичайно чутливою до рівня вживання селену є глутатіонпероксидаза плазми крові (GPX3), проте цей параметр сягає максимуму при вживанні 50 мкг/добу селену і відображає рівень вживання біотика протягом кількох днів. У той же час, активність GPX1 максимальна при вживанні 120 мкг/добу мікроелемента і є більш інтегральним показником, пов'язаним зі швидкістю оновлення еритроцитів [172].

Таким чином, дослідження активності глутатіонпероксидази еритроцитів є важливим та невід'ємним етапом у вивченні селенового статусу населення. Ряд авторів вказують на наявність «незалежної від селену»

активності глутатіонпероксидази, яка зберігається навіть при глибокому дефіциті мікроелемента [44]. Насправді, як вдалося встановити вченим у результаті тривалого дослідження [113, 465], функцію глутатіонпероксидази певною мірою виконує глутатіонтрансфераза, яка й відповідає за таку активність.

Результати проведених нами [139] досліджень активності ферменту представлені у таблиці 4.15 і свідчать, що активність глутатіонпероксидази еритроцитів у дорослого населення промислового регіону, в середньому, становить $6,40 \pm 0,07$ ммоль/л за 1 хв., при індивідуальних коливаннях - від 4,34 до 7,99 ммоль/л за 1 хв. Отримані нами дані відповідають значенням активності цього ферменту, прийнятими за «норму» (4,00-7,28 ммоль/л за 1 хв.) [50, 112], проте на 6% нижче ніж величини оптимальної активності ферменту, розрахованої для умов північно-східного регіону України (Дніпропетровської області) - 6,8 ммоль/л за 1 хв.

Таблиця 4.15

**Активність глутатіонпероксидази еритроцитів
у дорослого населення Дніпропетровської області ($M \pm m$)**

Територія спостереження	Активність GPX еритроцитів, ммоль/л за 1 хв.
Область у цілому	$6,40 \pm 0,07$
Промислові міста та адміністративні райони	$6,47 \pm 0,10$
Контрольні міста та адміністративні райони	$6,30 \pm 0,16$

Разом з тим, слід відзначити існування певних труднощів у інтерпретації отриманих даних, оскільки величини нормальної активності цього ферменту в еритроцитах дещо відрізняються у різних вчених та за даними різних лабораторій. Так, за даними ряду авторів [465], нормальна активність ферменту відповідає значенням 205,7-265,1 мкмоль/мл/год або 3,43-4,42 ммоль/л/хв.; за даними С.А. Гулієва [64], ця величина становить 4-6 мкмоль/мл або 4-6 ммоль/л; у працях С.И. Глушкова [50], активність ферменту в еритроцитах чоловіків і жінок відрізняється і становить 4,9-5,38 ммоль/л/хв. та 5,96-7,28 ммоль/л/хв. відповідно. Таким чином, для забезпечення ефективності оцінки даних, отриманих різними лабораторіями, необхідно уніфікувати методи дослідження та одиниці вимірювання активності ферменту.

Порівняння показників активності глутатіонпероксидази еритроцитів мешканців промислових та непромислових територій у наших дослідженнях не виявило статистично достовірних відмінностей.

Що ж стосується статеві-вікових відмінностей активності глутатіонпероксидази еритроцитів [137], то (рис. 4.4), активність ферменту в еритроцитах дорослих чоловіків 18-59 років на 1,2% нижча порівняно з жінками ($p < 0,05$). Слід зазначити, що його активність в еритроцитах чоловіків 30-39 років, на відміну від інших вікових категорій - 18-29 та 40-59 років, на 3,4% вища порівняно з жіночим населенням тієї ж вікової групи ($p < 0,05$). Активність ферменту в еритроцитах чоловіків знижується з роками, у жінок вікові зміни в активності глутатіонпероксидази дещо інші – найвища активність у віці 18-29 років, згодом вона дещо знижується у населення віком 30-39 років і поступово зростає у віковій категорії 40-59 років. Проте виявлені відмінності виявилися статистично недостовірними.

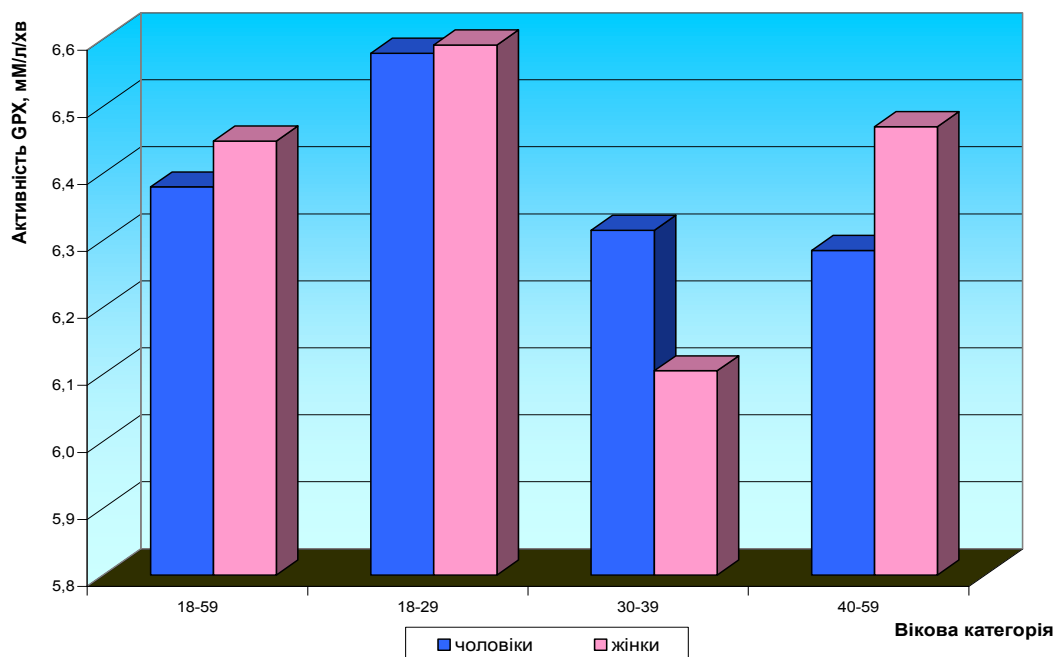


Рис. 4.4. Статеві-вікові відмінності активності глутатіонпероксидази еритроцитів у населення Дніпропетровської області

Порівнюючи дані активності глутатіонпероксидази еритроцитів – селензалежного ферменту з вмістом мікроелемента в сироватці крові в аспекті статеві-вікових відмінностей, слід зазначити наявність певного взаємозв'язку. Так, вміст мікроелемента у сироватці крові чоловічого населення області на 5%, а активність глутатіонпероксидази еритроцитів - на 1,2% нижчі порівняно з жіночим населенням. Проте слід зазначити наявність певних суперечностей. Так, вміст селену у сироватці крові в осіб однієї статі найвищий у віковій

категорії 40-59 років, активність ферменту, навпаки, найвища у віковій категорії 18-29 років. Резюмуючи отримані дані, слід зазначити, що з віком концентрація селену в сироватці крові зростає, а активність ферменту, навпаки, дещо знижується.

Отримані відмінності статеві-вікових особливостей вмісту селену в сироватці крові та активності глутатіонпероксидази еритроцитів можна пояснити певними факторами. Концентрація мікроелемента в сироватці крові є показником його недавнього надходження протягом кількох днів, у той же час, активність ферменту пов'язана з часом життя еритроцитів – до 120 днів. На вміст селену у сироватці крові впливають соматотропний гормон, статеві гормони, що зумовлюють дещо вищу його концентрацію саме в жіночому організмі [172]. Крім того, глутатіонпероксидаза представляє лише «функціональний» селен, на відміну від того, який неспецифічно інкорпорується в білки чи утворює біологічно неактивні комплекси з важкими металами в сироватці крові. Поряд з цим, на активність ферменту, окрім концентрації селену, впливає ціла низка фізіологічних параметрів, серед яких – голодування, вплив деяких окисних стресів, дефіцит заліза й вітаміну В₁₂, що часто спостерігається у жінок фертильного віку [44].

У працях багатьох вчених [172, 193] показана залежність активності ферменту від концентрації селену в крові. Для виявлення такого факту стосовно населення промислово забрудненого Дніпропетровського регіону нами [138] проведено кореляційний аналіз вищевказаних параметрів. Результати дослідження представлені на рисунку 4.5 і свідчать про існування

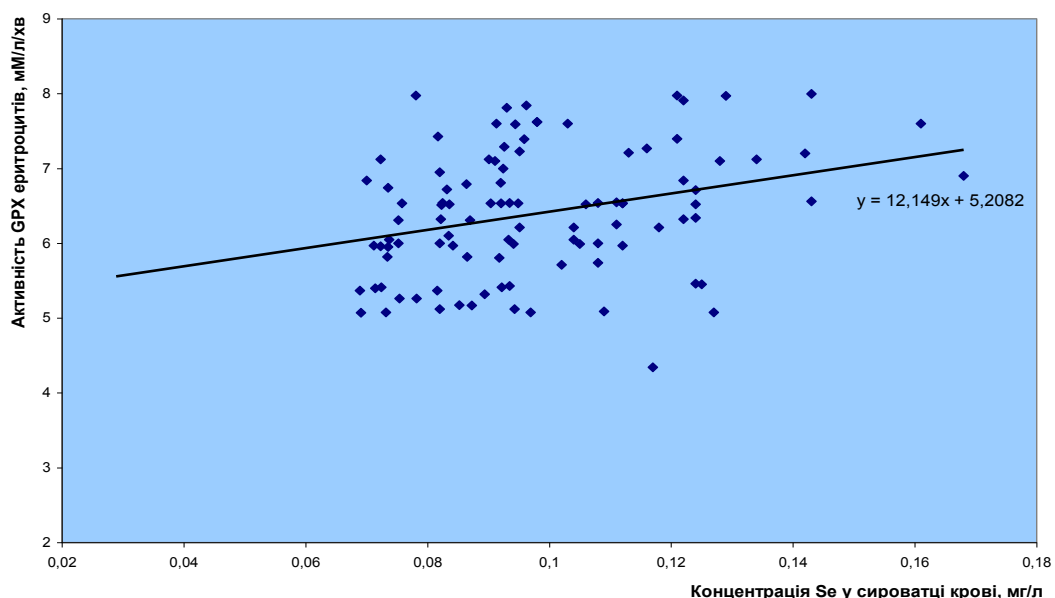


Рис. 4.5. Залежність активності глутатіонпероксидази еритроцитів від вмісту селену в сироватці крові

прямого кореляційного зв'язку середнього ступеню між активністю глутатіонпероксидази еритроцитів та вмістом мікроелемента селену в сироватці крові ($r=0,30$, $p<0,001$).

Отже, активність глутатіонпероксидази еритроцитів дорослого населення працездатного віку, яке мешкає на території Дніпропетровської області, в середньому, становить $6,4\pm0,07$ ммоль/л за хв., що відповідає нормативним величинам, проте на 6% нижче ніж величина оптимальної активності, розрахована для умов промислово розвинутого регіону. Активність ферменту прямо пропорційно корелює з вмістом селену в сироватці крові та характеризується такими ж статевими особливостями, як вміст селену в сироватці крові. Проте активність ферменту, на відміну від селенового статусу, не залежить від ступеня індустріального розвитку та рівня техногенного навантаження території проживання, а також має дещо інші вікові особливості, ніж концентрація селену.

СЕЛЕН ТА СЕЛЕНОПРОТЕЇНИ. ЇХ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

Ставлення вчених до селену як до есенціального мікроелемента змінилось досить недавно, про що вже згадувалось у попередніх розділах. За останні роки отримано велику кількість наукових доказів щодо високої біологічної активності малих концентрацій селену як одного з потужних антиоксидантів у живих організмах. Мікроелемент виявляє антидистрофічний ефект та протиалергічну дію за рахунок зниження рівня гістаміну, стимулює проліферацію різноманітних тканин. Селен у вигляді «фактора 3» (у сполучі з білком казеїном) має в 1000 разів вищу антинекротичну активність, ніж вітамін Е і в 250 000 разів більшу, ніж цистин [195].

Таким чином, кардинальна зміна поглядів вчених на селен відбулася завдяки детальному вивченню ролі біотика, його біохімічних функцій у живому організмі, які визначаються, в першу чергу, селенопротеїнами.

На сьогоднішній день налічується близько 25 селенопротеїнів та понад 35 селеновмісних білків, з них 24 селеновмісні білки виявлено в клітинній фракції печінки. Молекулярна вага їх різна і становить від 20-30 до 50-80 кДА [468].

Згідно з сучасною класифікацією [113, 468], усі селенопротеїни поділяються на 3 основні групи:

1. Неспецифічні тканинні селеновмісні білки, в які включається мітка при введенні [⁷⁵Se]-Met. До них, наприклад, належить селеногемоглобін. Їх особливістю є невизначені стехіометричні співвідношення при включенні селену та їх залежність від забезпеченості організму метіоніном і сіркою [52, 307]. Характер зв'язку селену в таких білках досить стабільний, ковалентний – це зв'язок селен-вуглеводень.

2. Селензв'язуючі протеїни, які активно з'єднуються з мікроелементом при його надходженні в неорганічній формі. Головною особливістю цих сполук є відсутність експресії їх синтезу в широкому діапазоні добового надходження селену – від 0,02 до 2 мг/кг [106, 465]. Форма зв'язку селену в цих білках ще залишається невизначеною. Як один з варіантів розглядають утворення змішаного селенсульфідного зв'язку (Se-S). Кількість мікроелемента, який включається в такий зв'язок, на моль білка в певних межах випадкова, проте не може перевищувати певного максимуму. Швидкість включення неорганічного селену в білки цієї групи низька. При збільшенні вмісту біотика в дієті їх експресія не зростає. У будь-якому випадку, цей зв'язок

є міцним і селен не дисоціює з вказаних білків при їх виділенні з організму [113, 468].

Біологічна роль селензв'язуючих білків крім того, що вони можуть слугувати депо селену в тканинах, точно не встановлена. Хоча висувуються припущення [106], що 17 кД білок відповідає за підтримку життєздатності сперматозоїдів, а 56 кД білок печінки бере участь у попередженні розвитку пухлин під впливом канцерогенів. Вважається, що селен, який включений у ці білки, може виконувати роль певної простетичної групи при реалізації таких видів активності.

Крім того, селен зв'язується з більшістю інших транспортних білків за рахунок слабких нековалентних Ван-дер-Ваальсових зв'язків.

3. Селенспецифічні протеїни. Їх загальною особливістю є суворе стехіометричне ковалентне включення селену (і завжди у вигляді селеноцистеїну) в певні місця в поліпептидному ланцюгу та особливий характер експресії під впливом харчового селену [113, 307].

Дослідженнями встановлено, що при глибокому дефіциті селену (менше 0,02 мг/кг дієти) синтез вказаних білків практично не відбувається. При цьому зазвичай відсутня не лише активна форма ферменту, але і її антигенний поліпептид, і його мРНК. При збільшенні вмісту селену в раціоні їх синтез посилюється до певного оптимального рівня (за різними даними це близько 0,2 мг/кг для глутатіонпероксидаз та 0,1 мг/кг для селенопротеїнів Р та W) [113, 365]. У подальшому рівень експресії більшості селенспецифічних протеїнів виходить на плато та при подальшому збільшенні вживання мікроелемента не підвищується незалежно від форми селену (органічна чи неорганічна) [468].

G.J. Beckett у своїй праці [235] узагальнив відомі на сьогоднішній день селенспецифічні протеїни, більшість функцій яких спрямована на антиоксидантний захист організму (табл. 5.1).

Серед низки селенспецифічних білків найбільшою мірою вивчено такі ферменти: глутатіонпероксидази (GPX), йодотироніндейодинази (ID), тиоредоксинредуктази (TR), селенфосфатсинтетаза (SPS), селенопротеїни (SelP та SelW) [36, 163, 173, 234, 460].

Однією з головних функцій у еукаріот, згідно з сучасними даними [113, 235], є його участь у синтезі й активності глутатіонпероксидаз, що є основним захисником організму від вільних (вторинних) радикалів [220, 234, 254, 312, 364, 465].

Для поглибленого розуміння місця глутатіонпероксидаз у системі антиоксидантного захисту (АОЗ) організму слід зупинитись (табл. 5.2) на

короткій характеристиці чотирьох головних ланок біохімічних механізмів антиоксидантного захисту [29].

Таблиця 5.1

Селенопротеїни та їх функції

Селенспецифічні протеїни	Функція
Глутатіонпероксидази (GPX)	
GPX 1	Антиоксидант у клітинному цитозолі. Можливо, депонування елемента
GPX 2	Антиоксидант у шлунково-кишковому тракті
GPX 3	Антиоксидант у позаклітинному просторі і плазмі
GPX 4	Мембранний антиоксидант, структурний білок сперматозоїдів
GPX 5	Невідома
GPX 6	Аналог GPX 1
Тиоредоксинредуктази (TR)	Беруть участь у підтримці Red/Ox гомеостазу в клітині
TR1	
TR2	
TR3	
Йодотироніндейодинази (ID)	Конвертування T4 в T3:
ID1	у печінці та нирках
ID2	у мозку та бурій жировій тканині
ID3	у мозку, шкірі та плаценті
Селенопротеїн P (SelP)	Транспортний селенопротеїн. Ендотеліальний антиоксидант
Селенопротеїн W (SelW)	Антиоксидант у скелетній та серцевій мускулатурі
Селенофосфатсинтетаза (SPS)	Бере участь у реакції утворення селенофосфату та синтезу селенопротеїнів
H, I, K, M, N, O, R, S, T, V	У більшості випадків роль невідома

Першою ланкою системи АОЗ організму є антиоксиданти ферменти – супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатіонпероксидаза тощо. Наступною групою є низькомолекулярні антиоксиданти, що синтезуються в організмі – глутатіон, амінокислоти, які містять сульфгідрильну групу. До третьої групи належать природні антиоксиданти, що надходять до організму з харчовими продуктами: вітаміни - аскорбінова кислота, α -токоферол, рутин; хімічні елементи, які входять до складу активних центрів антиоксидантних ферментів – селен, цинк тощо. Остання група представлена специфічними білками та пептидами, які зв'язують іони перехідних металів, що каналізують реакції вільнорадикального окиснення.

Таблиця 5.2

Система антиоксидантного захисту організму людини

Біохімічні групи АОЗ	Представники
Антиоксидантні ферменти	Супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатіонпероксидаза тощо.
Низькомолекулярні антиоксиданти, що синтезуються в організмі	Глутатіон, амінокислоти, що містять сульфгідрильну групу – цистеїн, цистин, сечова кислота тощо.
Природні антиоксиданти, що надходять до організму з їжею	Вітаміни Е, С, Р та інші флавоноїди, β -каротин та інші каротиноїди, попередники групи вітамінів А. Речовини, що входять до складу активних центрів антиоксидантних ферментів – селен, цинк тощо.
Специфічні білки та пептиди, які зв'язують іони перехідних металів, що каталізують реакції вільнорадикального окиснення	Феритин, трансферитин, церулоплазмін, карнозін тощо.

Таким чином, глутатіонпероксидази – це одна із ланок системи АОЗ організму від вільнорадикального окиснення, що існує у людини та ссавців у семи видах: класична або цитозольна (GPX1), шлунково-кишкова (GPX2), позаклітинна або плазматична (GPX3), глутатіонпероксидаза гідропероксидів ліпідів (GPX4), епідидимальна або секреторна (GPX5), глутатіонпероксидаза нюхового епітелію (GPX6) та неселеновоцистеїнова глутатіонпероксидаза

гідропероксидів фосфоліпідів (NPGPX). За винятком ізоформ GPX5, GPX6 та NPGPX, інші ізоформи глутатіонпероксидази в положенні 21 амінокислоти містять селеноцистеїн, тобто є селензалежними ферментами сімейства селенвмісних глутатіонпероксидаз. Антиоксидантний ефект селену у складі глутатіонпероксидаз є поступовим і тривалим [101, 184].

Слід зазначити, що вільні радикали необхідні для нормального метаболізму, оскільки беруть участь у процесах апоптозу та репарації тканин, регуляції проникності клітинних мембран, моделюванні енергетичних процесів. У зв'язку з цим різке гальмування процесів ПОЛ, особливо на ранніх етапах, може мати зворотній бік (до таких антиоксидантів миттєвої дії, які називають «пасткою радикалів», належить, наприклад, аскорбінова кислота). Тому в останні роки все більше уваги приділяється антиоксидантам, які впливають на ферменті системи антиоксидантного захисту. До таких речовин і належить селен, який попереджає накопичення вторинних радикалів. Це третя лінія захисту від процесів вільнорадикального окиснення [101].

З усіх селензалежних глутатіонпероксидаз найбільш значущим ферментом є глутатіонпероксидаза еритроцитів (GPX1), оскільки система глутатіон-глутатіонпероксидаза еритроцитів відіграє основну роль у знешкодженні гідропероксидів різноманітних сполук ендо- й екзогенної природи, утворення яких ініціюється гідроксил-радикалом [110, 220, 235]. До речі, серед усіх селенвмісних білків першою була відкрита саме глутатіонпероксидаза еритроцитів, відома на сьогоднішній день як глутатіонпероксидаза I.

GPX1 є найбільш поширеним селенопротеїном, наявна у всіх клітинах еукаріот та локалізується в цитозолі. Наявність цього ферменту надзвичайно важлива в еритроцитах та клітинах печінки, де утворюється особливо велика кількість вільних радикалів [254]. Глутатіонпероксидаза I – це білок з молекулярною масою 88 кД, який утворений чотирма однаковими субодинамиціями молекулярною масою 22 кД, що організовані в комплекс квадратної форми. Кожна субодинамиця містить один атом селену в складі селеноцистеїну. Ген GPX1 локалізований у хромосомі 3 у людини (3p21.3) [184]. GPX1 притаманна висока специфічність по відношенню до глутатіону, що забезпечується існуванням GSH-зв'язуючого домену, який має гідрофобну ділянку, обмежену чотирма залишками аргініну, що утворюють сильний позитивний заряд, який сприяє вибіркового зв'язуванню з нуклеофільним глутатіоном [184]. Третинна структура та механізм дії GPX1 були вивчені з використанням методів молекулярної динаміки. Акт каталізу включає 3 окремі окисно-відновні стадії, в яких бере участь селен активного центру, експонований на поверхні білкової глобули. До складу каталітичної ділянки

входить «тріада» амінокислот – Se-Cys, GLN та Trp. Сорбційний центр, що відповідає за фіксацію субстрату – GSH містить 4 залишки Arg та 1 – Lys [113, 312, 465].

Біологічна роль GPX1 полягає в тому, що в еритроцитах при наявності гемінового заліза у великій кількості відбувається активне каталітичне утворення H_2O_2 з води та молекулярного кисню.

У випадку, коли б пероксид водню не виводився з клітини, його кількість постійно б зростала, що врешті решт призвело б до порушення клітинної мембрани, а, отже, до загибелі клітини в цілому. Окиснений глутатіон (GSSG) (рис. 5.1), який утворюється під дією GPx, одразу відновлюється до GSH за рахунок НАДН в присутності флавінової глутатіонредуктази, а тому рівновага вказаної реакції практично повністю зміщена праворуч [113, 220].

При надзвичайно низьких рівнях вживання селену (0,001-0,02 мг/кг раціону) синтез GPX1, як і інших селенспецифічних селенопротеїнів, практично повністю припиняється [307, 468]. Специфічним інгібітором його активності *in vitro* та *in vivo* є сполуки одновалентного золота (деякі з них використовуються для лікування аутоімунних захворювань).

Існує гіпотеза, згідно з якою GPX1 визначає хемозахисні властивості селену. Експресія цього ферменту у хворих клітинах часто порушена. Крім того вважається, що крім участі як антиоксиданта глутатіонпероксидаза I може використовуватись організмом як селенове депо [235, 465].

У людини зниження активності GPX1 виявлено при серцево-судинних та онкологічних захворюваннях, у дітей з фенілкетонурією, при захворюваннях Кешана та Кашина-Бека [184].

Глутатіонпероксидаза II (GPX2) – фермент шлунково-кишкового тракту. GPX2 подібно до GPX1 притаманна субстратна специфічність та ідентична просторово-структурна організація: 4 однакові субодиниці (гомотетрамер) масою 88 кД, кожна з яких містить один атом селену в складі селеноцистеїну, має 65% гомології з глутатіонпероксидазою I за амінокислотною послідовністю і субстратною специфічністю. Проте навіть така подібність структури досить умовна, оскільки антитіла до GPX1 не взаємодіють з GPX2 [172, 184, 235, 310]. Ген GPX2 локалізований у 14 хромосомі людини (14q24.1) [184].

На відміну від GPX1, яка міститься в усіх клітинах організму, GPX2 міститься лише в шлунково-кишковому тракті, причому її активність там становить близько 50% від загальної глутатіонпероксидазної активності [449]. Цей фермент синтезується в печінці та ободовому кишківнику, що є свідченням участі ферменту в первинному захисті від оксидантів, що надходять з їжею [184, 254].

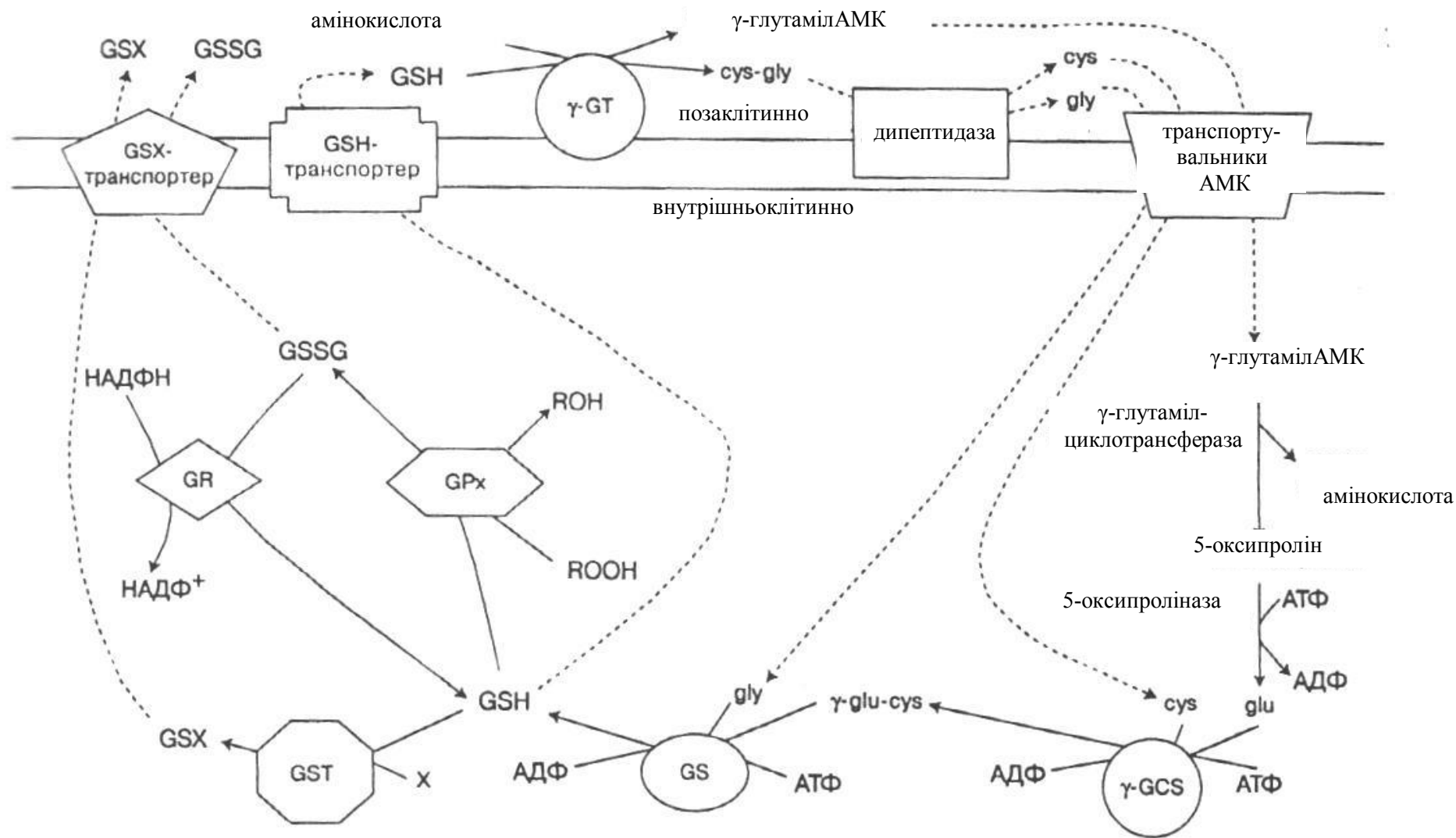


Рис. 5.1. Схема головних шляхів метаболізму глутатіону

Глутатіонпероксидаза III (GPX3) – фермент плазми крові. Це тетраметр, який складається з 4 субодиниць по 23 кД кожна, які містять один атом селену в складі селеноцистеїну [310]. Проте, на відміну від перших двох глутатіонпероксидаз, є глікопротеїном. Це - міжклітинна, або плазмозна глутатіонпероксидаза, функція якої полягає у відновленні вільних та етерифікованих гідропероксидів та пероксидів жирно-кислотних залишків фосфоліпідів за наявності GSH, тим самим контролюючи рівень пероксидів поза клітиною [235, 307]. Вважається, що фермент порівняно з іншими глутатіонпероксидазами має значно меншу активність. Проте активність GPX3 відновлюється значно швидше порівняно з GPX1, що опосередковано свідчить про вищу функціональну активність цього ферменту. Остаточна функція плазмової глутатіонпероксидази ще не з'ясована. GPX3 секретується нирками, печінкою та легеньми. [113, 172, 312]. Ген GPX3 локалізований у 5 хромосомі людини (5q23) [184].

Максимальна експресія цього ізоферменту локалізована в нирках, хоча спостерігається також у печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, мозку та серці. Виявлено, що ефективними донорами електронів для GPX3 є редоксзалежні білки – тиоредоксин, тиоредоксинредуктаза, глутаредоксин, у той час як наявність глутатіону є малоефективною. Така функціональна особливість GPX3, ймовірно, зумовлена низькою концентрацією глутатіону в плазмі крові. Слід підкреслити, що GPX3 відіграє важливу роль в антиоксидантному захисті в легенях: понад 50% всієї активності глутатіонпероксидаз належить цій ізоформі, що секретується епітеліоцитами бронхів, альвеолярними макрофагами та інтерстиціальними клітинами [184].

В останні роки у хребетних знайдено ще одну глутатіонпероксидазу GPX4. За специфічністю фермент подібний до GPX2, проте відрізняється від неї своєю первинною послідовністю. GPX4 – це пероксидаза гідроперексидів ліпідів, функція яких полягає у знешкодженні цих токсичних похідних.

Глутатіонпероксидаза IV - це білок з молекулярною масою 22 кД та в звичайних умовах – мономер, що є однією з субодиниць GPX1 чи GPX3. Цей фермент здійснює відновлення гідропероксидів жирно-кислотних залишків фосфоліпідів без попереднього гідролізу фосфоліпазою A і є єдиною глутатіонпероксидазою, яка виконує таку реакцію. Це єдиний ліпофільний фермент з групи глутатіонпероксидаз, який проявляє високу афінність по відношенню до мембран. GPX4 також може відновлювати гідропероксиди холестерину, його ефірів та фосфоліпідів [172, 310]. Поряд з Mn-супероксиддисмутазою, GPX4 є основним антиоксидантним ферментом у мітохондріях, а також у клітинних мембранах, перешкоджаючи розвитку

перекисного окиснення ліпідів, знижуючи вихід цитохрому С з мітохондрій і перешкоджаючи розвитку апоптозу при дії факторів, які індукують окисний стрес [235, 344, 468]. Встановлено також, що GPX4 може здійснювати інгібуючий вплив на ліпоксигеназу, пригнічуючи синтез простагландинів, а також регулювати синтез лейкотрієнів, які, як і простагландин, є ключовим медіатором процесів запалення [184].

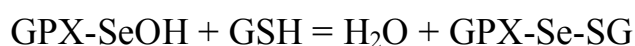
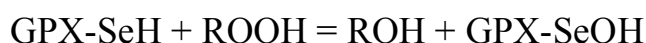
В умовах дефіциту селену він включається в першу чергу у GPX4, а лише потім – в GPX1. Механізм включення селеноцистеїну до її складу такий самий, як і у GPX1 [310, 465]. Ген GPX4 у людини локалізований у 19 хромосомі [184]. Це тканинний фермент. Головним місцем її синтезу є печінка та серце. Згідно з сучасними даними, GPX4 у великій кількості входить до складу сперматид ссавців у вигляді модифікованого полімерного матриксу, який має певну структурну функцію. У сім'яниках після пубертатного періоду відбувається інтенсифікація синтезу GPX4. Таким чином, цей селенопротеїн виконує важливу функцію в процесі сперматогенезу і поряд з іншими селенопротеїнами має велике значення для репродуктивної системи чоловіків [235, 465].

Характерною особливістю каталітичної активності усіх ізоформ глутатіонпероксидаз є відновлення органічних гідропероксидів [184]:

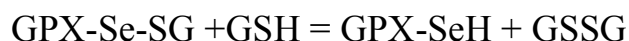


де R – алкільний радикал (зазвичай фосфоліпід).

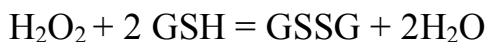
У результаті взаємодії з гідропероксидами селеноцистеїновий залишок ферменту переходить із селенолу в селенову кислоту, з якою потім зв'язується глутатіон з утворенням селененілсульфіда:



Після реакції з однією молекулою GSH глутатіонпероксидаза повертається у вихідний стан:

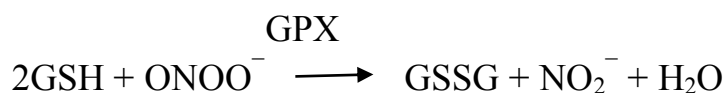


Слід відзначити, що як і каталаза, глутатіонпероксидаза активна по відношенню до пероксиду водню:



Проте глутатіонпероксидаза проявляє найбільшу активність при низьких концентраціях пероксиду водню, у той час як каталаза - при більш високих його рівнях. У клітинах ссавців, так само, як і людини, глутатіонпероксидаза є основним ферментом, який катаболізує H_2O_2 , оскільки каталазі властива менша спорідненість до пероксиду порівняно з GPX.

Крім того, Е.В. Калининой и соавт. встановлено [184], що поряд з іншими антиоксидантами GPX бере участь у формуванні адаптивної антиоксидантної відповіді як важливого механізму в розвитку множинної стійкості пухлинних клітин по відношенню до лікарських препаратів. Також встановлено, що глутатіонпероксидаза захищає клітини органів і тканин, попереджуючи утворення пероксинітриту ONOO^- , що свідчить про одну важливу біологічну роль цистеїнмісних ізоформ глутатіонпероксидази – можливості виконувати роль пероксинітритредуктази, попереджуючи деструктивні реакції окиснення та нітрування, в яких активно виступає пероксинітрит:



У літературі часто згадують так звану «неселенову» глутатіонпероксидазу. Проте насправді, як вдалося встановити, функція глутатіонпероксидази певною мірою притаманна глутатіонтрансферазі, що й відповідає за таку активність [113].

Ще однією важливою групою ферментів, складовою частиною яких є селен, є йодотироніндейодинази (ID) [225, 241], які регулюють активність тироксину (T_4) шляхом каталітичного дейодування 5- або 5'-кілець, перетворюючи його в трийодтиронін (T_3) – активну форму гормону, що забезпечує виконання функцій щитоподібної залози. Крім того, йодотироніндейодинази беруть участь у метаболізмі енергії [348].

ID – група із трьох оксидоредуктаз (табл. 5.3) [121], яким притаманні такі властивості, хоча вони й відіграють різноманітну роль в активації та дезактивації тироксину. Залишок селеноцистеїну розташований в активному центрі кожного протеїну та бере участь в транспорті йоду. Кожна йодиназа – це

мембранний білок, який містить гідрофобну амінокислотну послідовність на N-кінці білкового ланцюга [225].

Вперше у 1990-1991 рр. було доведено, що один з найважливіших ферментів, який відповідальний за конверсію тироксину в 3,5,3' трийодтиронін - 5'-йодтиронін дейодиназа щитоподібної залози 1 типу є селеноензимом. Отримані дані пояснювали, чому в експерименті з селеновою недостатністю знижувалась конверсія Т4 в Т3, тобто була ідентифікована роль селену в дії тиреоїдних гормонів.

Таблиця 5.3

Характеристика дейодиназ

Тип дейодинази	Дейодиназа I (ID1)	Дейодиназа II (ID2)	Дейодиназа III (ID3)
Тканини-мішені	печінка, нирки, кишківник, гонади, головний мозок, гіпофіз, щитоподібна залоза, шкіра, бура жирова тканина, плацента	скелетна мускулатура, міокард, яєчники, яєчки, щитоподібна залоза, гіпофіз, бура жирова тканина, мозок, плацента	плацента (фетальні печінка, кишківник, нирки), щитоподібна залоза, гіпофіз, бура жирова тканина
Період напіврозпаду	більш ніж 8 годин	менше 1 години	менше 1 години
Молекулярна маса	77 кД	31 кД	32 кД
Інгібіція пропіл-урацилом, N-бромоацетилом	+	-	не вивчена
Протеїн, який входить до складу	селеноцистеїн	селеноцистеїн	селеноцистеїн

Дейодиназа I (ID1) – гомодимер, кожна субодиниця якого містить по одному залишку селеноцистеїну. Міститься в щитоподібній залозі, нирках та

ЦНС, тощо. Дейодиназа I бере участь у дейодуванні як внутрішнього, так і зовнішнього кільця тироксину (T4), забезпечує периферійні клітини трийодтироніном (T3), що утворюється з T4, який, у свою чергу, секретується щитоподібною залозою. Дефіцит селену призводить до зниження активності дейодинази I, хоча істотна втрата активності компенсується значним підвищенням концентрації тироксину в сироватці крові, що попереджує розвиток гіпотиреоїдизму [235, 241, 278, 326].

Було визначено, що м-РНК цього ферменту у щурів містить UGA кодон для синтезу селеноцистеїну, який і визначає активність дейодинази. За допомогою генетичних досліджень у 1995 р. встановлена структура нетрансльованої ділянки м-РНК (SECIS), який відповідає за вбудовування селеноцистеїну до складу дейодиназ. У 1997 р. була визначена структура та локалізація гену ID1, що знаходиться на хромосомі 1p32-p33 [121].

Багато досліджень було присвячено вивченню дейодинази II (ID2), якими встановлено, що ID2 м-РНК містить два встроєних UGA кодони, ДНК кодує селенвмісний протеїн масою 31 кД [121]. Він каталізує перетворення T4 в T3. ID2 є есенціальним, оскільки забезпечує джерело утворення трийодотироніну, пов'язаного з T4-рецепторами в головному мозку та гіпофізі, плаценті та бурому жирі. Активність цього ензиму регулюється за допомогою тироксину. У людини дейодиназа II синтезується в гіпофізі, ЦНС, плаценті, буромі жирі, щитоподібній залозі, скелетних та серцевому м'язах [172, 225, 235].

Для встроювання 3'-селеноцистеїну в дейодиназу необхідна певна послідовність у структурі м-РНК. ID2 експресується в скелетній мускулатурі та міокарді, що дозволяє висунути припущення про його важливу роль не тільки у внутрішньоклітинному утворенні T3, але і в периферичному. Експеримент показав відсутність експресії такого типу дейодинази в печінці, нирках та кишківнику. У людини T3, яка знаходиться в цитоплазмі, утворюється в щитоподібній залозі (20%) за рахунок периферійного дейодування (80%). Відповідна роль ID1 та ID2 в утворенні циркулюючого T3 залишається невідомою, проте існують припущення, що ID2 може відігравати більш суттєву роль у цьому процесі. Наприклад, специфічне інгібування ID1 в печінці пропілурацилом є причиною зниження T3 плазми лише на 30% [121].

Останнім представником серед групи дейодиназ є дейодиназа III (ID3) – селенопротеїн з молекулярною масою 32 кД. Він визначає дезактивацію T3 та T4), каталізуючи відщеплення йоду від внутрішнього кільця. Локалізується в ЦНС, шкірі та у високій концентрації експресована в плаценті, в якій і забезпечує захист плоду від надмірного надходження тиреоїдних гормонів

протягом всього періоду гестації [235]. Дейодиназа III потрібна для нормального росту та розвитку організму, особливо ЦНС та кісткового апарату [330, 348]. ID3 була виявлена в таких тканинах, як печінка, кишківник, нирки тільки впродовж ембріонального періоду, потім визначалась у цих тканинах у дуже низьких концентраціях. Але в щитоподібній залозі, бурому жирі, гіпофізі вона не визначалась ні на одній стадії життя щурів, у той час як в інших тканинах – мозок, яєчники, яєчки та шкіра - цей фермент визначався протягом всього життя.

Короткий період напіврозпаду ID2 та ID3 з відносно більш тривалим періодом напіврозпаду ID1 може свідчити про їх більш важливу роль у швидкій регуляції периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів порівняно з такою у ID1.

Дія селензалежних дейодиназ у тканинах знаходиться під контролем селену раціону та має гормональну регуляцію (вважається, що знаходиться під контролем тиреотропного гормону - ТТГ) [121].

Біологічну дію дейодиназ можна представити таким чином. Головним продуцентом тироксину в організмі є фолікулярні клітини щитоподібної залози. У свою чергу тироксин перетворюється в активний трийодотиронін шляхом дейодування під дією ID1 в периферичних тканинах. ID3 відповідальна за дезактивацію T3, у процесі чого утворюється неактивна форма – 3,3'-дйодотиронін (T2). ID3 може також брати участь у дейодуванні T4 в положенні 5, утворюючи неактивний продукт, який, у свою чергу, призводить до інгібування T3 [172, 348].

Механізм дії дейодиназ полягає в утворенні йодоферментного комплексу, з якого регенерація дейодиназ відбувається в результаті відщеплення йоду за участю тіолових сполук.

При гіпертиреозидизмі спостерігається надлишок тиреоїдних гормонів, що призводить до високої швидкості метаболізму, підвищенню температури та теплової чутливості. Слід зазначити, що при активації щитоподібної залози співвідношення ID2/ID1 підвищується, що опосередковано свідчить про існування різниці в регулюванні експресії цих ферментів. Відомо, що експресія селензалежних дейодиназ відбувається під контролем селену раціону, та попри це, регулюється залежним від гормонального впливу комплексом внутрішньоклітинних месенджерів, активне місце в якому посідає цАМФ [113, 274].

Ще одним дуже важливим селенопротеїном еукаріот є тиоредоксинредуктаза (TR), вперше виділена з культури клітин аденокарциноми людини в 1996 р. [44, 310, 478]. Дещо пізніше аналогічний

фермент було виділено з культури клітин пухлини мишей. Тиоредоксинредуктаза є гомодимером, який складається з двох субодиниць молекулярною масою 55-58 кД. На відміну від близького за молекулярною масою селенопротеїну Р, не містить вуглеводню, хоча й має здатність зв'язувати гепарин. До складу активного центру ферменту входять селеноцистеїн та простетична група ФАД [113].

Головною біологічною функцією TR є окиснення/відновлення в цитозолі клітини SH-груп тиоредоксину, головною функцією якого в організмі є підтримання окисно-відновного гомеостазу клітини [235]. Іншою важливою функцією системи тиоредоксин/TR є генерація відновленого еквіваленту (атому водню) для рибонуклеотидредуктази, що відповідає за головний етап синтезу дезоксирибонуклеотидів ДНК. Система тиоредоксин/TR бере участь у процесах відновлення селеніту до селеноглутатіону та селеноводню. Крім того, TR здатна проявляти властивості дегідроаскорбатредуктази, яка приймає участь в регенерації активної форми вітаміну С. Таким чином, виключна поліфункціональність TR вказує на її важливе біологічне значення. Фермент бере участь у процесах внутрішньоклітинної передачі сигналу, апоптозі, що визначає участь цього ферменту в можливому механізмі протипухлинної дії селену [113, 316, 332, 446].

Порівняно з іншими ферментами тиоредоксинредуктазі властива на три порядки більша реакційна властивість по відношенню до деяких інгібіторів сполук золота, хінона та алкілюючих сполук [172].

Як вже зазначалось, TR бере участь у каталізуванні NADPH – залежного відновлення тиоредоксину, якому властива рістстимулююча активність, особливо пухлинних клітин людини [232], що може мати важливе значення в регуляції росту нормальних та пухлинних клітин. Продукти онкогенів можуть стимулювати проліферацію клітин, а також синтезувати апоптичні білки. Тиоредоксинредуктаза та тиоредоксин відіграють важливу роль у клітинній проліферації та апоптозі [44, 235].

Аналізуючи виключну поліфункціональність тиоредоксинредуктази, цілком зрозумілим є той факт, що цей фермент експресований переважно в клітинах імунної системи, як клітинах, які зазнають постійної дії оксидантного стресу та здатних до активної регенерації. Крім того, значна кількість TR знайдена в клітинах печінки, нирках та головному мозку [374].

Активність тиоредоксинредуктази в органах і тканинах знижується при дефіциті селену. Попри це, чутливість TR, особливо тканин головного мозку, до дефіциту селену значно нижча порівняно з такою у глутатіонпероксидаз. За відсутності селену продовжується синтез мРНК для TR і відбувається синтез

«вкороченого» поліпептиду, синтез якого зупиняється на залишку селеноцистеїну, що знаходиться на передостанньому від С-кінця місці [235]. Цей білок зберігає здатність зв'язувати ФАД, деякі тіоли та має «залишкову» редуктазну активність глутатіонредуктази. Можливість «вкорочених» варіантів TR пояснює знайдений недавно в культурі клітин людини фенотипний поліморфізм цього білка. Ізоформи TR відрізняються по афінності до гепарину, ізоелектричній точці, стехіометрії включення селену в нативний димер у субстратній специфічності [44, 113, 332].

Важливою особливістю тиоредуксинредуктази, що відрізняє її від інших селенспецифічних протеїнів, є її нещодавно відкрита властивість підвищувати свою активність при вживанні селену понад потреби фізіологічного оптимуму, коли експресія і активність інших білків такого класу сягають максимуму. Встановлено, що збільшення активності TR у результаті включення до її складу додаткової кількості селену може відбуватися без збільшення синтезу білка TR. Механізм приєднання цього «додаткового» селену є посттрансляційним [240].

Селенопротеїн (SelP) - білок плазми крові [235]. Існує декілька ізоформ цього ферменту. Молекулярна маса основної ізоформи SelP – 57 кД. У сироватці крові щурів SelP представлений основною (57 кД) та додатковою «вкороченою» з С-кінця формами. Кожна з них, у свою чергу, поділяється на 2-3 субфракції. Усі форми є глікопротеїнами. До складу селенопротеїну Р входять 10-11 атомів селену. Вважається, що «вкорочена» форма SelP масою 45 кД є продуктом трансляції, при якому синтез поліпептиду закінчується на останньому залишку селеноцистеїну у випадку, якщо відповідний йому кодон сприймається як сигнал закінчення трансляції. У фізіологічних умовах SelP слабо асоційований у плазмі крові з безселеновою субодиницею молекулярною масою 30 кД [310, 450].

Нормальна концентрація селенопротеїну Р у плазмі - 51 ± 4 мкг/мл. При глибокому дефіциті селену кількість ферменту знижується до показника 5 мкг/мл та нижче. SelP є досить показовим селенопротеїном, а тому співвідношення кількостей селенопротеїну Р та глутатіонпероксидази III вченими рекомендується використовувати як один з показників селенового статусу в організмі. Як і у випадку глутатіонпероксидази, синтез цього білка суттєво знижений у разі дефіциту селену і різко зростає при відновленні його надходження до організму [235]. Діапазон чутливості синтезу селенопротеїну Р до рівня забезпеченості селеном нижче, ніж у глутатіонпероксидази – при рівні мікроелемента в їжі вище 0,1 мг/кг синтез цього ферменту сягає плато.

Біологічною функцією селенопротеїну Р є захист організму від впливу пероксидів (оксидантного стресу), яка здійснюється згідно з іншим механізмом

порівняно з глутатіонпероксидазою. Цей білок виступає в ролі агента, що бере участь у детоксикації важких металів – свинцю, ртуті, кадмію тощо, для зв'язування яких фермент містить велику кількість цистеїнових та гістидинових залишків. Крім того, селенопротеїн Р забезпечує селенове депо та виконує внутрішньоклітинний транспорт селену, оскільки швидко регенерується і містить велику кількість залишків селеноцистеїну [229, 235, 310, 364, 450]. Біосинтез селенопротеїну відбувається в легенях, печінці, нирках, серцевому м'язі [113].

Селенопротеїн W (SelW) – міжклітинний невеликий білок з молекулярною масою 8 кД (за деякими даними 9,5 кД) [238], локалізується переважно в м'язовій тканині, головному мозку [235]. Містить один залишок селеноцистеїну в активному центрі. Як інші селенспецифічні білки, індукується селеном дієти у вузькому діапазоні концентрацій, проте профіль його експресії дещо інший, ніж у глутатіонпероксидаз. Дефіцит селену призводить до зниження концентрації ферменту, а при комбінованому дефіциті селену та вітаміну Е спостерігається м'язова дегенерація. Розподіл селенопротеїну W по органах відбувається нерівномірно залежно від рівня вживання селену: при дозі до 0,1 мг/кг накопичення відбувається переважно в м'язах, селезінці та сім'яниках, при дозі 4 мг/кг – в м'язах, головному мозку та селезінці. У цьому полягає відмінність селенопротеїну W від клітинної глутатіонпероксидази, активність якої швидко сягає максимуму вже при дозі селену 0,01-0,1 мг/кг. SelW виділяють у сполученні з глутатіоном, що підтверджує припущення про його участь у red/ox реакціях [172, 235].

Селенфосфатсинтетаза (SPS) бере участь в авторегулюванні синтезу селеновмісних білків [118, 235].

Кожен рік відкриваються все нові селеновмісні білки. Охарактеризовано селеновмісний білок із мітохондріальної капсули сперми, який відповідальний за цілісність і активність сперматозоїдів. Виділено селенопротеїн з периферійних гранулоцитів людини, що конкурує з глутатіонпероксидазою І на пероксид водню, у результаті чого відбувається ігнорування її активності. Він має молекулярну масу 32 кД і складається з 2 різних субодиниць. Біологічна функція цього білка може бути пов'язана з виділенням пероксиду водню, який утворюється в результаті респіраторної реакції гранулоцитів, що захищає клітини від окисного пошкодження в процесі фагоцитозу [172].

Ще один селенопротеїн, молекулярна маса якого становить 15 кД, синтезується в різних органах, особливо в простаті та щитоподібній залозі. Функція цього протеїну невідома, але окремі дані свідчать про можливу участь у розвитку онкологічних захворювань у зв'язку зі значною активацією його біосинтезу при деяких формах злоякісних новоутворень [235, 508].

Аналізуючи цей далеко не повний список ферментів, незамінною частиною яких є селен, цілком зрозумілим стає життєвонеобхідне значення цього мікроелемента, а також оцінити різноманітність наслідків селенової недостатності та хвороб, пов'язаних з цим (рис. 5.2).

Специфічна патологія, зумовлена недостатнім надходженням селену до організму людини, або різноманітними обставинами, що знижують вміст мікроелемента в організмі до критичного рівня - 21 мкг для дорослих чоловіків і 16 мкг – для жінок [426] буде розглянуто в наступному розділі. На цьому етапі ми зупинимось на клінічних проявах селенової недостатності різного ступеня складності, що не сягає критичного рівня.

У цей час, у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації, зі зниженням якості життя людей відзначаються негативні тенденції показників популяційного здоров'я [2, 65, 149, 176], стрімко зросла захворюваність населення, особливо на неінфекційні захворювання – серцево-судинні та онкологічні хвороби, що призвело до різкого зростання смертності населення [205, 379]. У той же час, тиск антропогенних чинників на навколишнє середовище в багатьох регіонах України, зокрема у промислово розвиненому Дніпропетровському регіоні, досяг особливо критичного рівня [11, 26, 97, 106, 177]. Свідченням несприятливого впливу чинників довкілля на здоров'я є підвищення рівня захворюваності та смертності у містах з дуже сильним і сильним забрудненням атмосферного повітря порівняно з містами, що мають помірне й слабке його техногенне забруднення [198].

Проблема оцінки здоров'я населення у зв'язку із впливом чинників навколишнього середовища, особливо хімічного походження, та прогноз їх впливу на захворюваність населення є актуальною на сьогоднішній день [119, 136, 176, 199].

Проте в більшості досліджень вивчається лише негативний аспект впливу токсичних речовин, мало уваги приділяється вивченню впливу на здоров'я населення недостатньої кількості есенціальних, фізіологічно необхідних людині мікроелементів, що особливо важливо в сучасних умовах, коли надходження біологічно необхідних речовин знаходиться на субоптимальному або недостатньому рівні, на фоні збільшеного надходження їх абіотичних антагоністів антропогенного походження [9, 99, 132, 181, 384].

У зв'язку з вищезазначеним, у цьому розділі ми вирішили детально зупинитись саме на проявах впливу недостатнього рівня надходження важливого, але найменш вивченого мікроелемента - селену.

Перш за все, необхідно відзначити, що з віком фізіологічна роль селену в організмі змінюється: на ранніх стадіях розвитку він є життєвонеобхідним

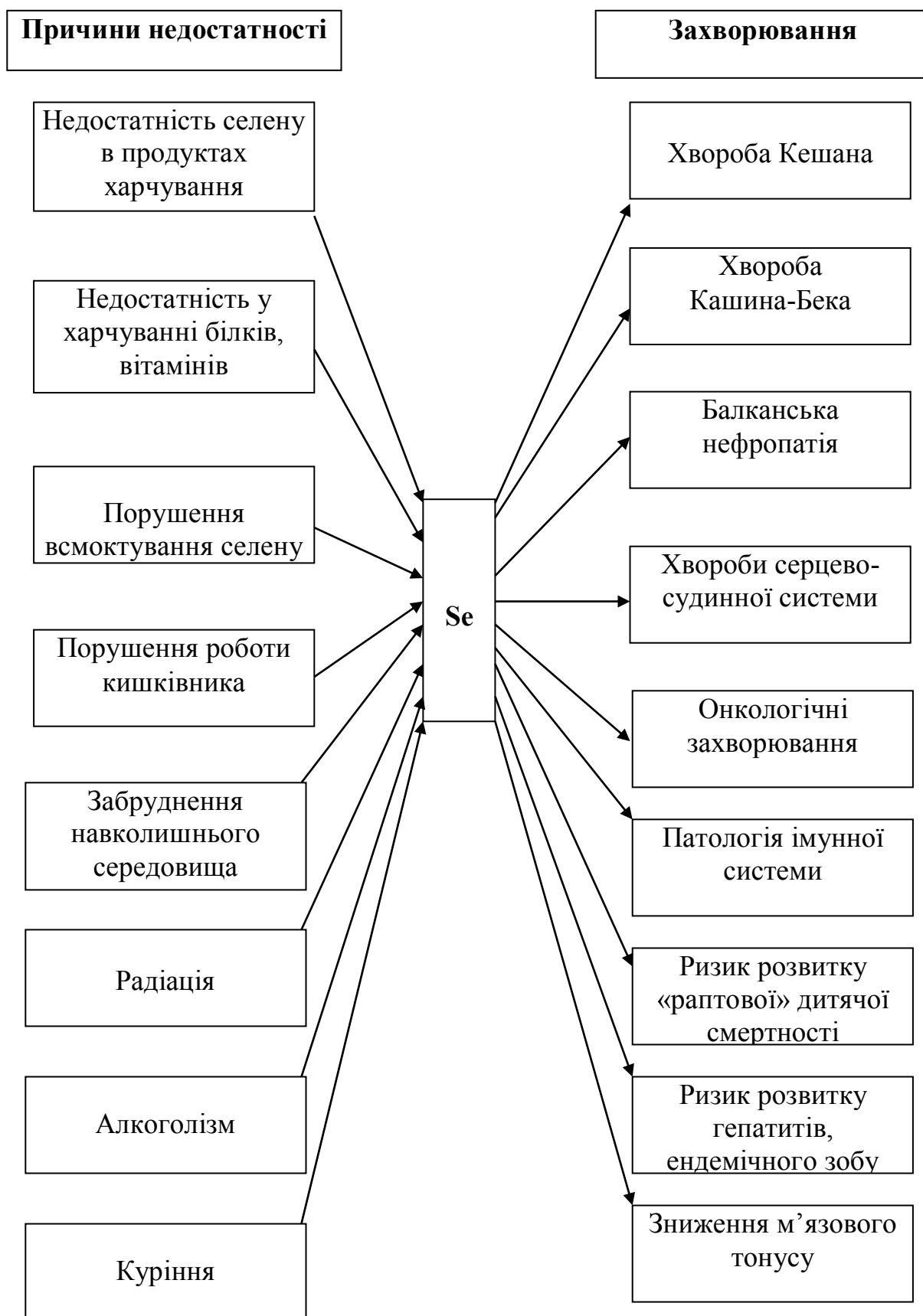


Рис. 5.2. Причини та наслідки дефіциту селену в організмі

(при дослідях на щурах відзначалась навіть загибель ембріонів або аномальний розвиток потомства). З віком роль селену обмежується переважно антистресовим та антиоксидантним захистом організму дорослої людини [60, 99, 172, 355, 388].

Існують численні патологічні прояви наслідків селенової недостатності та факторів ризику, що її потенціюють. Слід більш детально зупинитись на цих основних захворюваннях.

Селен та патологія серцево-судинної системи

Широке розповсюдження у всьому світі у другій половині XX сторіччя серцево-судинних захворювань стало підставою розглядати їх як «епідемію серцево-судинних хвороб». Такий клас захворювань, понад 2/3 яких становлять ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні хвороби та захворювання периферійних судин, зумовлені атеросклерозом, залишається провідною причиною смертності у всьому світі [4].

В Україні ситуація з цією патологією ще складніша. На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання належать до найбільш складних і життєво загрозливих у нашій країні, смертність від яких на території нашої держави посідає перше місце і у 2-4 рази вища, ніж у країнах Європи та світу, причому в нашій країні помирають від цих захворювань не лише частіше, але й у більш молодому віці [8].

Стосовно показників захворюваності на серцево-судинні хвороби населення Дніпропетровської області (рис. 5.3) - одного з найбільш потужних промислових регіонів України, у епідеміологічних спостереженнях нами було встановлено, що середній рівень первинної захворюваності хворобами системи кровообігу та їх поширеності серед населення промислових та аграрно-промислових міст і адміністративних районів становить 541,40 - 705,71 на 10 тис. населення та 5527,64 - 6146,86 на 10 тис. населення відповідно. Як видно з рисунку, частота захворюваності хворобами системи кровообігу серед населення промислових міст та районів на 10,0 – 23,3%, а поширеності – на 2,8 – 8,0% ($p < 0,001$) вища порівняно з мешканцями контрольних територій [137].

Оскільки одним з найважливіших етіопатогенетичних факторів виникнення та розвитку цієї групи захворювань є вплив вільних радикалів, що утворюються при надмірному надходженні до організму людини різноманітних ксенобіотиків, серед них важких металів, зрозумілою є збільшення частоти вказаних захворювань саме серед мешканців промислово розвинутих територій [76, 331, 358, 463]. При цьому, вміст елементів, що мають антиоксидантні

властивості, і в першу чергу – селену, виявився значно нижчим в організмі жителів промислових територій порівняно з мешканцями контрольних міст та районів.

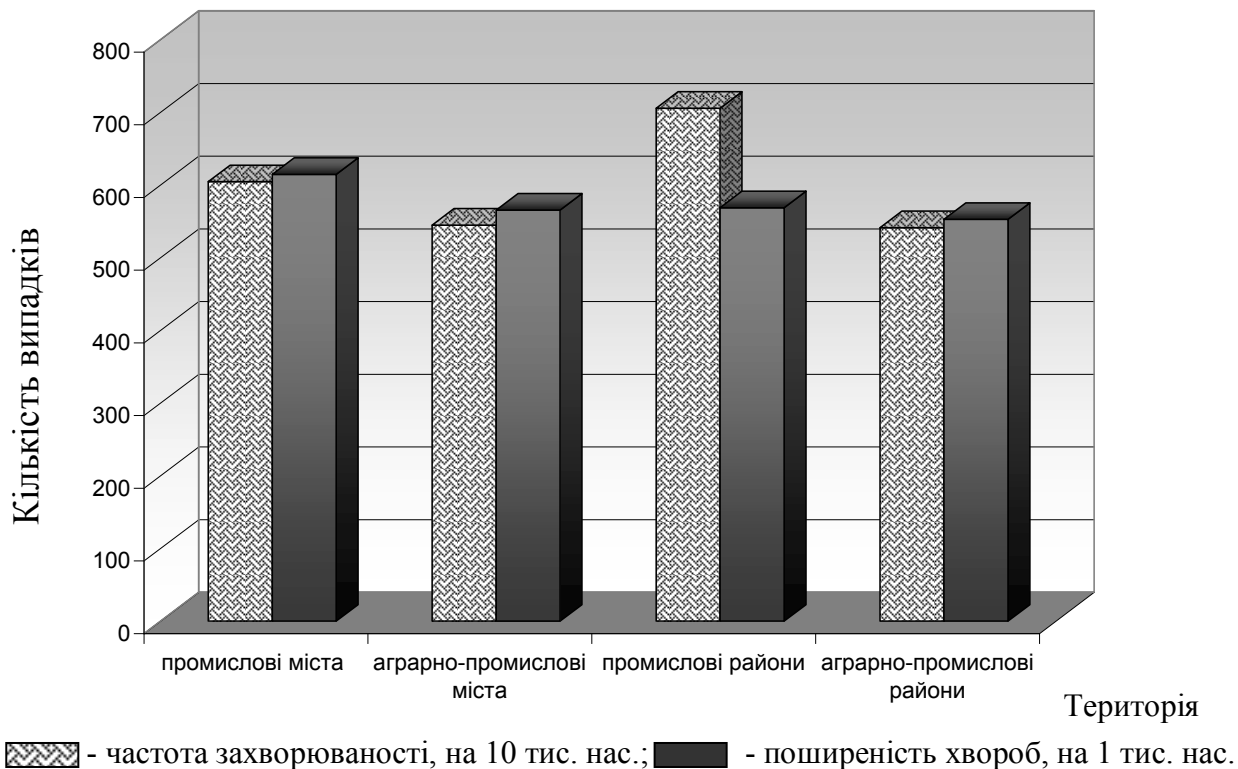


Рис. 5.3. Частота та поширеність хвороб системи кровообігу серед мешканців Дніпропетровської області

Аналіз структури захворюваності хворобами системи кровообігу населення Дніпропетровської області згідно з МКХ-10 [117] виявив (рис. 5.4), що найчастіше зустрічаються хвороби, які характеризуються підвищеним кров'яним тиском - 40,0% (первинна захворюваність) та 45,5% (поширеність) від усієї кількості захворювань, на другому місці - ішемічна хвороба серця – 24,7% та 31,7% відповідно, на третьому – цереброваскулярні хвороби – 18,5% та 14,7% відповідно.

В останні роки широкого розповсюдження отримала точка зору, згідно з якою, з існуючих критеріїв здоров'я населення показники смертності розглядаються як найбільш надійні та інформативні [120, 151].

Аналіз показників смертності населення Дніпропетровської області від хвороб системи кровообігу виявив, що середній рівень смертності для дорослого працездатного міського населення становить 17,81- 20,80 на 10 тис. населення, сільського - 23,23 - 23,66 на 10 тис. населення, що свідчить про

більш низьку якість здоров'я сільського населення та співпадає з результатами досліджень інших вчених [32].

Структура смертності населення Дніпропетровської області від хвороб системи кровообігу (рис. 5.5), на відміну від показників захворюваності, виявилась дещо іншою. Перше місце серед причин смертності від хвороб системи кровообігу посідає ішемічна хвороба серця – 54,9%, друге - цереброваскулярні хвороби – 21,9%.

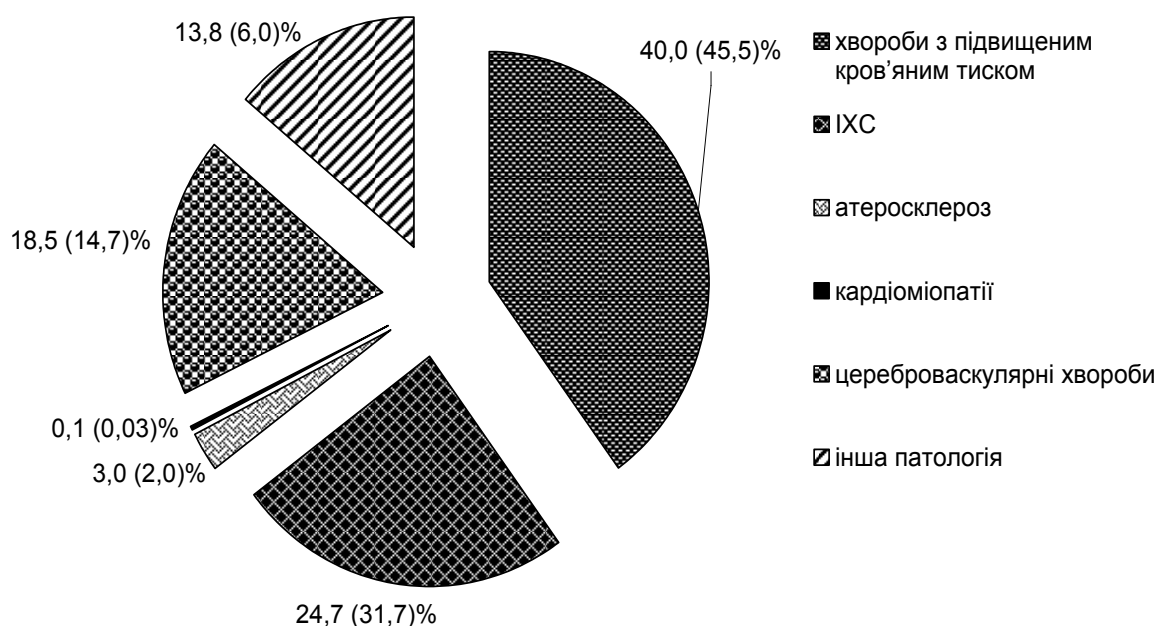


Рис. 5. 4. Структура первинної захворюваності та розповсюдженості хвороб системи кровообігу серед мешканців Дніпропетровської області

Для показників захворюваності та смертності населення Дніпропетровської області від ішемічної хвороби серця, зокрема стенокардії та гострого інфаркту міокарду, а також для кардіоміопатій не виявлено чіткої територіальної залежності, як для інших досліджуваних нозологічних форм.

Чоловіки, на відміну від жінок, більшою мірою страждають від хвороб системи кровообігу, підтвердженням чого є значно вищі - у 1,1-3,0 рази ($p < 0,001$) рівні первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця, зокрема стенокардію та гострий інфаркт міокарда, атеросклероз, цереброваскулярні хвороби.

Виявлені більш високі показники смертності всього чоловічого населення - у 1,6 - 7,8 разу ($p < 0,001$) від хвороб системи кровообігу, ішемічної

хвороби серця, в тому числі стенокардії, а також чоловічого населення промислових міст від гострого інфаркту міокарда, хвороб з підвищеним кров'яним тиском, атеросклерозу та цереброваскулярних захворювань порівняно з жіночим населенням, що найбільшою мірою спостерігається у віковій категорії 40-59 років.

Попри це, показники захворюваності чоловічого населення за деякими нозологічними формами, особливо серед сільських мешканців, дещо нижчі, ніж жіночого населення, що, можливо, пов'язано з суб'єктивними причинами – більш низьким рівнем звертання чоловіків за медичною допомогою, нерегулярністю проходження медичних оглядів тощо.

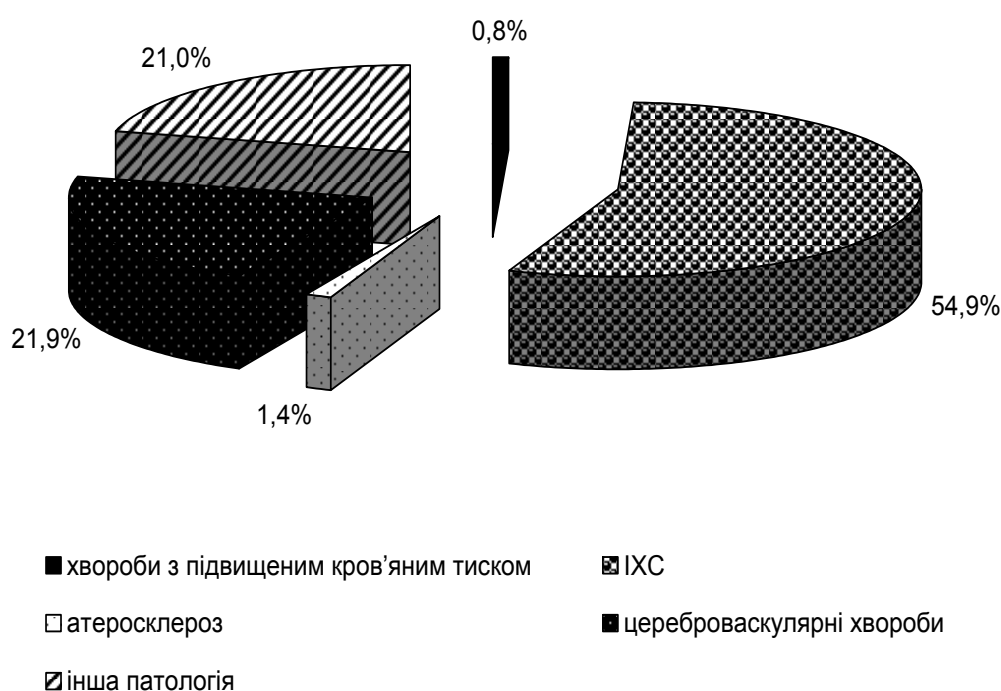


Рис. 5. 5. Структура смертності від хвороб системи кровообігу серед мешканців Дніпропетровської області

Таким чином, проведені нами дослідження дали змогу виявити певні територіальні та статеві-вікові особливості показників захворюваності та смертності дорослого населення Дніпропетровської області, як промислово розвинутого регіону України, від хвороб системи кровообігу та встановити причинно-наслідкові зв'язки з рівнем забезпеченості населення селеном, що математично підтверджено за допомогою кореляційного (рис. 5.6) та регресійного (табл. 5.3-5.6) аналізів.



Рис. 5. 6. Взаємозв'язок вмісту селену в життєзабезпечуючих середовищах та сироватці крові з показниками захворюваності та смертності населення області від хвороб системи кровообігу

Нами встановлено наявність від'ємної залежності первинної захворюваності, розповсюдженості та смертності від хвороб системи кровообігу в цілому та окремих нозологічних форм і концентрацією селену у воді ($r=-0,57 - r=-0,70; p<0,05$), пшеничному борошні ($r=-0,72 - r=-0,81; p<0,05$), харчових раціонах ($r=-0,93 - r=-0,99; p<0,05$), сироватці крові ($r=-0,58 - r=-0,99; p<0,05$).

Нижче наведені регресійні моделі окремих бінарних взаємозалежностей, параметри яких є достовірними ($p<0,05 - p<0,001$), згідно з моделлю:

$$y = a + bx, \quad (5.1)$$

де: y - значення показника,
 x - значення фактора,
 a та b - параметри моделі.

Таблиця 5.3

**Параметри регресійних моделей залежності смертності населення
Дніпропетровської області та вмісту селену в підземних водах**

Показник (y)	a	m_a	b	m_b	x*
Смертність від цереброваскулярних захворювань населення 30-39 років	2,27	0,44	-120,81	61,21	0,0065
Смертність від інфаркту міокарда всього дорослого населення	0,89	0,14	-40,27	19,58	0,0058

Таблиця 5.4

**Параметри регресійних моделей залежності захворюваності та смертності
населення Дніпропетровської області та вмісту селену в пшеничному
борошні**

Показник (y)	a	m_a	b	m_b	x*
Смертність від атеросклерозу всього дорослого населення	1,92	0,81	-8,97	4,56	0,181
Смертність від цереброваскулярних захворювань населення 18-29 років	3,18	0,94	-15,99	5,29	0,179

Таблиця 5.5

**Параметри регресійних моделей залежності захворюваності та смертності
населення Дніпропетровської області та вмісту селену в сироватці крові**

Показник (y)	a	m_a	b	m_b	x*
Поширеність захворюваності інфарктом міокарду	37,41	30,25	-232,97	313,23	0,105
Поширеність цереброваскулярних хвороб	2095,89	565,97	-12661,0	5860,98	0,097

Отже, за допомогою побудованих регресійних моделей, з певною мірою вірогідності, можна прогнозувати величини показників частоти та поширеності хвороб системи кровообігу, а також смертності від них серед населення тієї чи іншої території за концентрацією селену в життєзабезпечуючих середовищах та сироватці крові мешканців [20, 137].

Таблиця 5.6

Параметри регресійних моделей залежності захворюваності та смертності населення Дніпропетровської області та вмісту селену в харчових раціонах

Показник (у)	a	m_a	b	m_b	x*
Частота захворюваності на інфаркт міокарда	31,89	3,30	-101,81	30,11	0,185
Частота цереброваскулярних хвороб	828,68	139,23	-6329,50	1270,62	0,112
Поширеність ішемічної хвороби	2897,21	117,20	-8290,41	1069,52	0,133
Поширеність інфаркту міокарда	31,90	3,31	-101,90	30,20	0,185
Поширеність цереброваскулярних захворювань	3598,53	474,64	-23773,1	4331,50	0,115
Смертність від серцево-судинних хвороб	69,59	13,18	-451,72	120,25	0,104
Смертність від хвороб з підвищеним кров'яним тиском	2,65	0,70	-22,12	6,41	0,114
Смертність від атеросклерозу	2,31	0,54	-19,42	4,93	0,104

У процесі аналізу взаємозв'язків вмісту селену в об'єктах довкілля з рівнем захворюваності і смертності населення нами розроблений та апробований математичний підхід розрахунку так званих «порогових концентрацій» мікроелемента (табл. 5.7), який з позиції розвитку теорії гігієнічного нормування буде важливим для гігієнічного регламентування регіонального характеру та корисним у гігієнічних та епідеміологічних дослідженнях [137].

Таблиця 5.7

Порогові концентрації селену в об'єктах зовнішнього середовища та організмі людини

Об'єкт дослідження	Концентрація селену, мкг/л (мкг/кг)
Підземні води	5,8
Пшеничне борошно	173,0
Харчові раціони	104,0
Сироватка крові	89,0

Суть запропонованого підходу полягає в математичному опрацюванні та аналізі взаємопов'язаних величин у зворотньому напрямку, тобто не від причини до наслідків, а навпаки – від результуючої величини до факторіальної. Такий прийом дозволяє відповісти на питання - яка концентрація селену в навколишньому середовищі або організмі людини відповідає середньостатистичному рівню захворюваності або смертності популяції.

Із отриманих розрахунковим методом результатів випливає висновок, що, наприклад, надходження селену з харчовими раціонами в концентраціях, які нижче 0,104 мг/добу, може стати причиною підвищення рівнів смертності від хвороб системи кровообігу – чому маємо фактичне підтвердження в реальній ситуації територій спостереження. Так, вміст селену в харчових раціонах населення м. Дніпропетровська становить 0,101 мг/добу, смертність – 24,87 на 10 000 населення, а в м. Новомосковську рівень добового надходження селену становить 0,117 мг і смертність – 17,81, тобто у 1,4 разу нижча.

Важливим етапом епідеміологічних досліджень на сьогоднішній день є визначення ризику виникнення тієї чи іншої патології від надмірного чи недостатнього впливу факторів зовнішнього і внутрішнього середовища.

Для більш поглибленого вивчення впливу селену на рівні захворюваності та смертності населення від хвороб серцево-судинної системи та злоякісних новоутворень, згідно з формулою (5.1), нами проведений розрахунок відносного ризику виникнення досліджуваних популяційних характеристик у Дніпропетровській області вище середньостатистичного рівня при дефіциті селену в об'єктах довкілля та організмі людини (табл. 5.8).

Розрахунок ризику залежності популяційних характеристик від впливу селену в об'єктах зовнішнього середовища та організмі людини виконувався за формулою:

$$RR = \frac{a / (a + c)}{b / (b + d)}, \quad (5.2)$$

де: **a, c** – показники наявності та відсутності ефекту на території, що підлягає впливу фактору,

b, d – показники наявності та відсутності ефекту на території, що не підлягає впливу фактору.

Для проведення розрахунків використовувався перехід від початкових кількісних змінних до бінарних значень (x' та y'). При цьому використовувались такі умови:

$$x' = 1 \text{ при } x < x^*,$$

$$x' = 0 \text{ при } x \geq x^*,$$

$$y' = 1 \text{ при } y > y^*,$$

$$y' = 0 \text{ при } y \leq y^*,$$

де: x^* - критичні рівні впливу факторів,

y^* - умовна норма популяційних характеристик,

x - значення фактора.

Таблиця 5.8

**Відносний ризик виникнення захворювань та смерті населення
Дніпропетровської області при вмісті селену в об'єктах довкілля та
організмі людини нижче «порогового» рівня**

Показник (y)	Фактор (x)	Відносний ризик
Захворюваність на цереброваскулярні хвороби	селен у сироватці крові	2,63
Захворюваність на цереброваскулярні хвороби	селен у раціоні	3,0
Смертність від атеросклерозу	селен у борошні	1,80
Смертність від атеросклерозу	селен у раціоні	3,0

При оцінці ризику розвитку ІХС від недостатнього рівня надходження селену чи його дефіциті в організмі достовірних параметрів отримати не вдалося, на відміну від результатів, отриманих J.T. Salonen (табл. 5.9) [426]. Така ситуація пояснюється тим, що в наших дослідженнях як факторіальні ознаки виступали «порогові» концентрації селену в об'єктах довкілля та

сироватці крові людини, що є значно вищими, ніж у дослідженнях J.T. Salonen, в яких орієнтувалися на виражений дефіцит селену в організмі людини – нижче 45 мкг/л.

Нами встановлено, що при забезпеченості організму людини селеном нижче «порогових» рівнів збільшується ризик смертності населення Дніпропатровської області від атеросклерозу (RR=1,8 та 3,0), а також ризик виникнення цереброваскулярних хвороб (RR=2,63 та 3,0).

Таблиця 5.9

Відносний ризик смерті від коронарної недостатності та інфаркту міокарда при концентрації селену в сироватці крові нижче 45 мкг/л

Причина смерті	Відносний ризик	95% довірчий інтервал
Коронарна недостатність	3,6	1,4-9,2
Кардіоваскулярна недостатність	2,7	1,2-5,9
Інфаркт міокарда:		
чоловіки	2,2	1,2-3,4
жінки	2,1	0,8-5,4

Таким чином, у разі зниження вмісту селену в об'єктах навколишнього середовища та організмі людини нижче встановлених порогових значень, підвищується ризик збільшення випадків захворюваності та смертності населення від атеросклерозу та цереброваскулярних захворювань вище середньостатистичного рівня для Дніпропетровської області.

Отже, зниження вмісту селену у воді, харчах, раціоні, біосубстратах людини нижче «порогових» рівнів дає можливість очікувати зростання специфічної захворюваності або смертності населення, а тому з успіхом може застосовуватись як прогностичний критерій стану здоров'я мешканців регіону.

Звичайно, селен не може претендувати на ключову роль в етіопатогенетичних механізмах виникнення і прогресування хвороб серцево-судинної системи, які є поліетіологічними захворюваннями. Проте, згідно з теорією академіка В.П.Скулачова [28], причинами виникнення таких поліетіологічних захворювань, як серцево-судинні хвороби та злоякісні новоутворення, а також збільшення частоти смертності населення від них, є порушення динамічного стереотипу вищої нервової діяльності, стресові

фактори та явище фенотозу – запрограмованої смерті організму, у розвитку якого важлива роль належить вільним радикалам.

Так, необхідність швидкої адаптації до різких та незвичних економічних і соціальних обставин викликала у населення розвиток зтяжнього емоційного стресу, а в низці випадків і більш тяжкого патологічного процесу – порушення динамічного стереотипу вищої нервової діяльності. Зокрема, для поломки динамічного стереотипу втрачається значення конкретного зовнішнього стимулу, як при стресі і як пусковий момент виступають механізми пам'яті. У результаті розвиваються хвороби не психічного характеру, що логічно слід було б чекати, а саме інфаркти, інсульти, злоякісні пухлини.

За аналогією з добре відомим явищем апоптозу – запрограмованої смерті клітини, В.П.Скулачов запрограмовану смерть організму назвав фенотозом і довів роль в цьому феномені вільних радикалів. Біологічне значення фенотозу у такому випадку полягає в збереженні виду, в захисті від різких мутацій, які можуть виникнути при погіршенні умов існування населення та будуть зумовлені підвищенням інтенсивності окисного обміну, необхідного для енергетичного забезпечення життєдіяльності організму в умовах зміненого навколишнього середовища. Високий рівень основного обміну, в свою чергу, збільшує утворення вільних радикалів і можливість окисного пошкодження ними ДНК. Зі вказаних позицій інфаркт, інсульт та рак – процеси, які тісно пов'язані з підвищеною продукцією вільних радикалів та є біохімічними механізмами реалізації фенотозу [28].

Вплив селену на серцево-судинну систему нині не викликає сумніву [222, 275, 309]. Показовим може бути досвід Фінляндії, де з 1985 р. в рамках загальнонаціональної програми по ліквідації дефіциту цього мікроелемента стали додавати селенат натрію при вирощуванні кормових культур, що призвело до зниження випадків смертності населення від хвороб системи кровообігу майже в 2 рази за 10 років [220, 298] та на 61% - за 20 років [148].

Вивчення селенового статусу при різноманітній патології серцево-судинної системи виявило зниження рівня селену в сироватці крові хворих [102, 165, 442, 452]. У той час, як лікування селенвмісним препаратом приводить до збільшення концентрації мікроелемента в плазмі та сироватці, зниження малонового діальдегіду в плазмі. Найсуттєвіші результати отримано у хворих зі значним зниженням селену в крові до лікування. При цьому антиоксидантний ефект селену підтверджувався зниженням концентрації малонового діальдегіду на 17% [414].

Характерно, що у людей з низьким рівнем селену в крові ризик коронарної хвороби серця на 70% вище порівняно з тими, у кого нормальний його вміст [172, 414, 426].

За умов дефіциту мікроелемента спостерігається активація вільнорадикального окиснення та розвиток дистрофічних процесів, що сприяє розвитку міокардіодистрофії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця тощо. В епідеміологічних дослідженнях зниження рівня селену корелювало з підвищенням рівня згортання крові та підвищенням синтезу попередників агрегації – ейкозаноїдів, таких як тромбоксан A_2 та лейкотрієни. Селен сприяє зниженню рівня холестерину в крові та ліпопротеїнів низької щільності, які відіграють важливу роль в етіопатогенезі серцево-судинних хвороб, впливає на процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування, що призводить до збільшення енергетичного забезпечення клітин [174].

Селен та атеросклероз

Провідна роль у розвитку атеросклеротичного процесу, як відомо, належить гіперліпідемії – гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії зі збільшенням β -ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності при низькому рівні ліпідів високої щільності. Атерогенні ліпопротеїди здатні проникати в судинну стінку з плазми крові і слугують у подальшому субстратом атеросклеротичного ураження артерій. Розроблена аутоімунна теорія патогенезу атеросклерозу свідчить про утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності, що мають аутоімунні властивості. У результаті подальшого утворення антитіл формуються аутоімунні комплекси, які порушують проникність судинної стінки, що, в свою чергу, сприяє інфільтрації атерогенними ліпопротеїдами і подальшому розвитку атеросклеротичного процесу [349]. Важлива роль належить тромбоутворенню, в механізмі якого провідну роль відіграє тромбоксан A_2 .

На сьогоднішній день у патогенетичних механізмах атеросклерозу приділяється багато уваги перикисному окисненню ліпідів.

У численних роботах вчених доведено, що аліментарний дефіцит селену сприяє розвитку атеросклерозу та його прогресуванню [183, 279, 349].

А.И. Перцовских и соавт. [146] наведені дані щодо антиоксидантної активності селену при холестериновій моделі атеросклерозу. Експериментальний атеросклероз моделювали на кролях, яким впродовж 14 днів давали гіперхолестеринову дієту, після чого було сформовано 4 рівні групи тварин. Характер їх харчування залишався таким самим, проте перша група (контрольна) не піддавалась лікуванню. Для 2 групи використовували гальванізацію грудної клітини. Тварини 3-ї групи отримували тричі на тиждень селеніт натрію з розрахунку 0,02 мг/кг. 4 група отримувала гальванізацію грудної клітини через 1,5-2 години після прийому селенвмісного препарату.

У результаті експерименту встановлено, що гіперхолестеринова дієта призводила до значного (у 3-4 рази) підвищення рівня холестерину крові. Використання селеніту натрію показало виражений ангіопротекторний ефект селену, що проявлявся у зниженні ступеня пошкодження аорти атеросклеротичними бляшками (в 2-2,5 разу) порівняно з контрольною групою тварин, що не отримували препаратів селену. Поєднання гальванізації та селенових препаратів сприяло достовірному зниженню холестерину та β -ліпопротеїнів. Таким чином, проведені вченими дослідження довели антиатерогенну дію фізіологічних доз селену в умовах експериментального атеросклерозу.

Роль мікроелемента в попередженні розвитку атеросклерозу та нормалізації ліпідного обміну вивчали інші вчені [13, 174]. Дослідження проводились на експериментальній моделі гіперхолестеринемії з подальшим введенням до раціону тварин мінеральних (перша група) та органічних (друга група) сполук селену. Гіперхолестеринемія призводила до порушення селенового статусу, що характеризувалось зменшенням концентрації селену в міокарді, печінці та легенях – відповідно до 65%, менше 70% та 25% від вихідного рівня стосовно групи контрольних тварин. У крові зниження селену спостерігалось на третину. В умовах гіперхолестеринемії відзначалось активування процесів перикисного окиснення ліпідів, що призвело до збільшення рівня малонового діальдегіду і його похідних при значному зниженні активності GPX.

Вживання препаратів селену в умовах експерименту призвело до підвищення вмісту селену в крові до 90-100% від вихідного рівня і сприяло нормалізації концентрації елемента в органах. Під впливом препаратів селену відбувалося зниження триацилгліцеридів, підвищення рівня фосфоліпідів, зменшення рівня загального холестеролу, зниження вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові та активності GPX крові на 27-33% [13].

Таким чином, це дослідження показує, що селен є необхідним елементом, який сприяє попередженню розвитку атеросклеротичного процесу. Проте він не є універсальним, оскільки, незважаючи на нормалізацію вмісту елемента, покращення швидкості поглинання кисню тканинами та достовірного зниження рівня β -ліпопротеїнів не спостерігалось.

Порівняльний аналіз мінеральних та органічних форм мікроелемента свідчить, що біоселен швидше та краще всмоктується і включається в метаболізм та здатен депонуватися в тканинах порівняно з селенітом натрію, якому потрібні біотрансформації [279, 349].

Проаналізувавши експериментальні свідчення антиатеросклеротичного впливу селену на організм тварин, у наших епідеміологічних дослідженнях ми

вирішили зупинитись на визначенні впливу селену на рівень атеросклеротичної захворюваності дорослого працездатного населення Дніпропетровської області як промислово розвинутої території [137].

Відомо, що специфіка оцінки стану здоров'я в конкретному антропоєкологічному аспекті зумовлена тим, що параметри, які його визначають, суттєво змінюються під впливом факторів довкілля та біологічних особливостей популяцій. У зв'язку з цим, вивчення структури захворюваності окремих груп людей і територіальних особливостей факторів довкілля повинно стати інформаційною базою, на основі якої ґрунтується просторовий підхід та методика антропоєкологічного та біоекологічного моніторингу. Вивчення якісних та кількісних характеристик об'єктів дозволить перейти до районування територій з різним ступенем екологічної небезпеки та розробляти прогностичні моделі для попередження виникнення тієї чи іншої патології з використанням низки профілактичних заходів.

У результаті проведених нами епідеміологічних досліджень та їх аналізу виявлено факти залежності атеросклерозу від території проживання, статі та віку населення. Так, смертність від атеросклерозу дорослого населення промислових територій віком 18-59 років виявилась на 70% вищою порівняно з мешканцями контрольних, умовно «чистих» територій. Показники захворюваності та смертності чоловічого населення від атеросклерозу в 1,1-7,8 разу вищі порівняно з жіночим населенням (рис. 5.7). З віком захворюваність та смертність

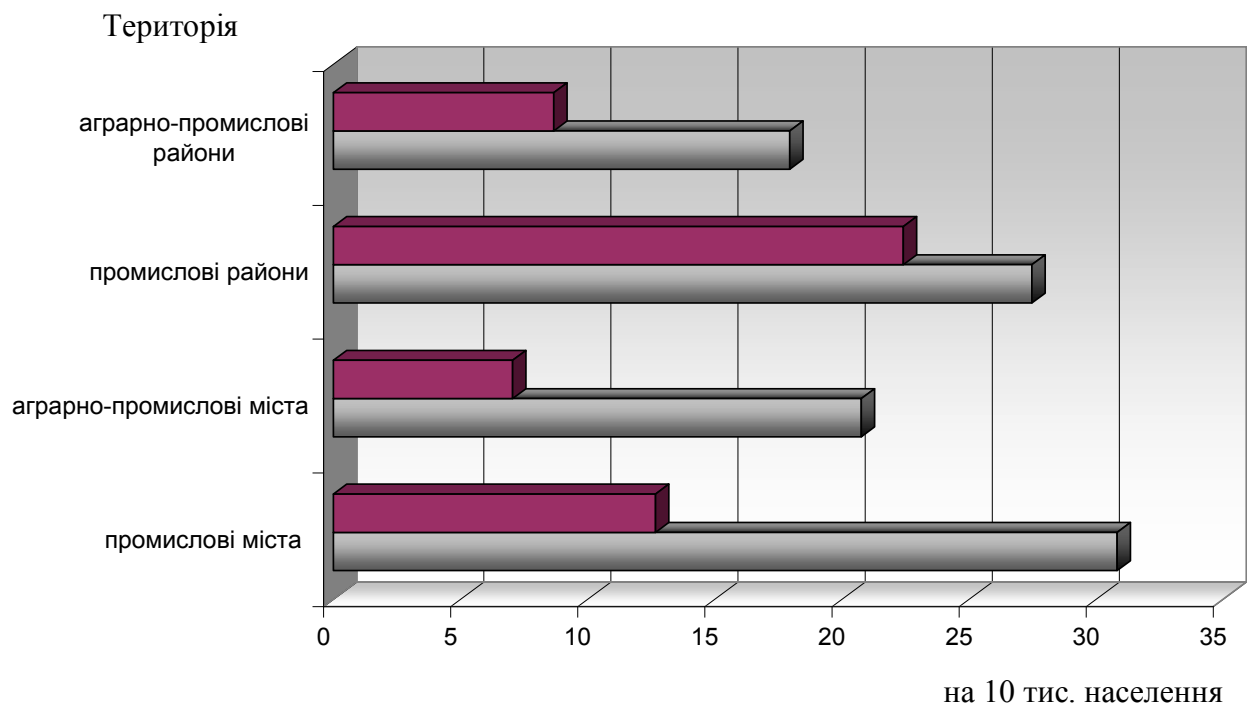


Рис. 5. 7. Статеві відмінності частоти захворюваності на хвороби системи кровообігу серед населення Дніпропетровської області

від атеросклерозу у віковій категорії 40-59 років зростає у 9-14 разів порівняно з молодшими віковими групами (18-29 та 30-39 років). Отримані статистичні дані слугували підґрунтям для поглибленого математичного та статистичного аналізів, які дали змогу виявити певні факторіально-результативні закономірності.

Так, нами встановлено, що вміст селену у харчових раціонах від'ємно та досить щільно корелює зі зниженням смертності від атеросклерозу ($r=-0,90$, $p<0,01$). Подібна від'ємна й досить тісна кореляційна залежність виявлена між смертністю від атеросклерозу та концентрацією селену в сироватці крові ($r=-0,96$, $p<0,001$).

Для більш доказового та детального аналізу залежності смертності від атеросклерозу від рівня надходження селену до організму використовувався регресійний аналіз, модель виявленої залежності якого має вигляд:

$$y = 2,31 - 19,42x, \quad (5.3)$$

де: y - значення смертності від атеросклерозу,

x - значення концентрації селену в раціоні.

Рівень відносного ризику (RR) смертності працездатного населення від атеросклерозу у зв'язку з рівнем добового надходження біотика виявився досить високим – 3,0 [137].

У подібних епідеміологічних дослідженнях зарубіжних авторів [172, 414] отримані аналогічні нашим результатам дані щодо від'ємної кореляції між рівнем селену в плазмі крові й ризиком розвитку атеросклерозу.

Селен та ішемічна хвороба серця

Відомо, що головним патофізіологічним механізмом розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) вважається невідповідність між потребою міокарда в кисні та можливостями коронарного кровотоку. Патогенез ІХС складний та ще недостатньо вивчений, проте в більшості випадків причиною розвитку цієї патології є атеросклероз. Особливе місце в розвитку ІХС належить зниженню рівня фосфоліпідів, зміні ендотеліальних факторів, збільшенню протромбінової активності тощо [174].

Суттєву роль у патогенезі ІХС відіграє підвищення активності перекисного окиснення ліпідів. Продукти перекисного окиснення ліпідів збільшують агрегацію тромбоцитів, ішемію міокарда. При розвитку інфаркту міокарда ці процеси найбільш виражені в зоні ішемії та некрозу. Активація ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти при значному

збільшенні активності ферменту 5-ліпооксигенази призводить до збільшення утворення лейкотрієнів, які здійснюють коронароспастичний вплив, тим самим ускладнюючи перебіг ІХС.

С.А. Гулиевой и соавт. [64] показано, що селен знижує вміст β -ліпопротеїнів та, як наслідок, призводить до зниження холестерину в крові і стабілізації сіалових кислот. Селен зменшує рівень протромбіну, впливаючи на активність тромбoplastичного фактору пластину, загальну коагуляційну здатність крові за рахунок загального зниження кількості тромбоцитів та зниження їх функціональної активності. Проведені дослідження свідчать про участь біотика в ліпідному обміні. Кореляція з показниками згортаючої системи крові – протромбіном, тромбоцитами вказує на можливий його інгібуючий вплив на процес згортання крові.

Крім того, мікроелемент бере участь у процесах тканинного дихання та окисного фосфорилування, в результаті чого збільшується енергетичне забезпечення міокарда, що сприяє його нормальній роботі [378].

Дефіцит селену є фактором ризику розвитку ІХС, який здатний викликати тяжкі ураження міокарда. Причиною такого факту є зниження ферменту антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази (рис. 5.8), що призводить до накопичення вільних радикалів, пошкодженню кардіоміоцитів, ендотелію судин, стимуляції тромбоутворення [172, 408].

Висока ступінь захворюваності населення ІХС відзначена в селендефіцитних провінціях. У працях J.T. Salonen [426] зазначається про збільшення ризику розвитку інфаркту міокарда та коронарної хвороби у людей з низьким рівнем селену в сироватці крові. Вчені пов'язують підвищення ризику розвитку ІХС не лише з дефіцитом селену, а й із супутнім недостатнім вмістом у харчових продуктах антиатерогенних поліненасичених жирних кислот. Автори зазначають, що ризик розвитку ІХС при дефіциті мікроелемента може бути пов'язаний зі збільшенням агрегаційних властивостей тромбоцитів. При цьому в них знижується активність глутатіонпероксидази, накопичуються ліпідні пероксида і підвищується синтез тромбоксану В2 [430].

Низький вміст біотика в артеріальній стінці призводить до пригнічення синтезу простагліну та активізації вільнорадикальних процесів, що сприяє прогресуванню атерогенезу та, відповідно, розвитку ІХС [82].

При розвитку інфаркту міокарда відзначено зниження вмісту селену в сироватці крові.

П.П. Чаяло и соавт. [186] вказують на значне зниження концентрації селену в плазмі хворих на гострий великовогнищевий та трансмуральний інфаркт міокарда. Оцінка динаміки зміни селену впродовж трьох діб після

розвитку інфаркту міокарда, зокрема зниження концентрації елемента в плазмі, на думку авторів, може свідчити про тяжкість патологічного процесу та вказує на процес активації вільнорадикальних реакцій, які продовжують відбуватись у пошкодженій ділянці. Такі висновки ґрунтуються ще й на паралельному спостереженні активного інактиватору вільних радикалів церулоплазміну (сироваткового антиоксиданту, який є сполукою міді та α -глобуліну).

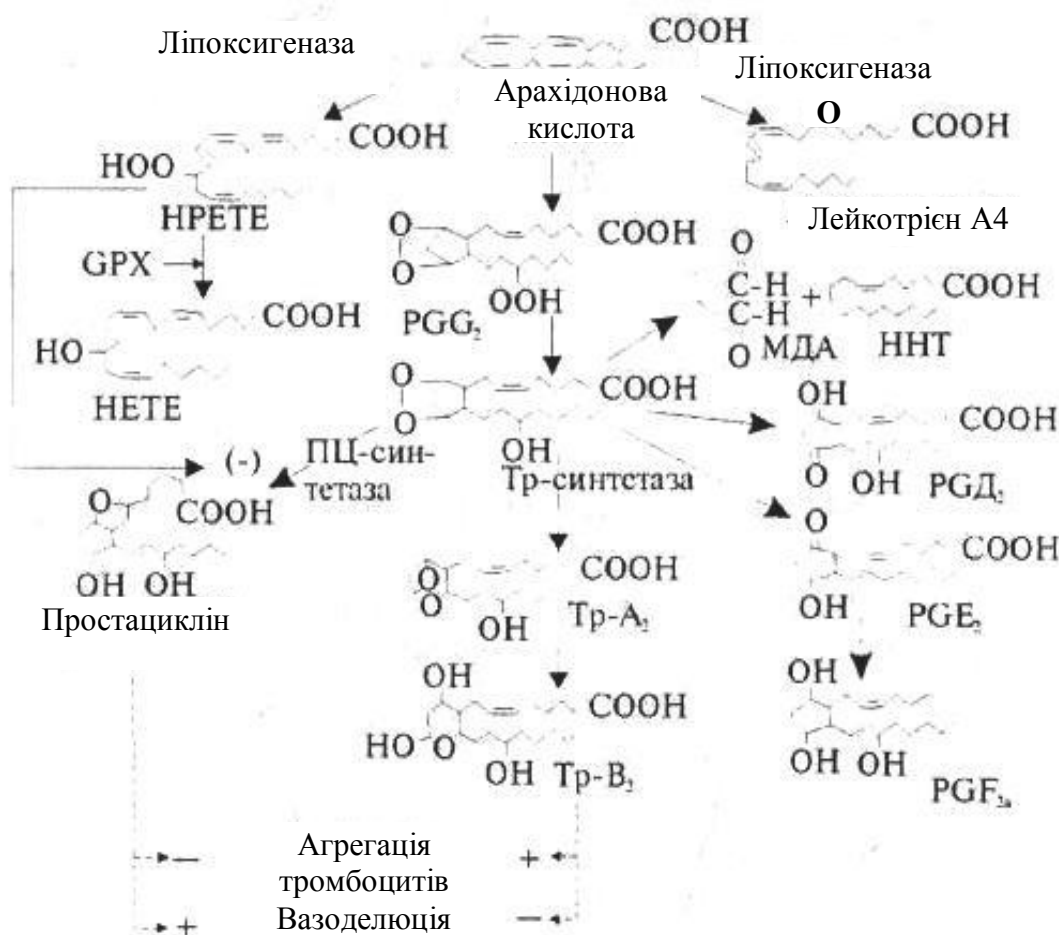


Рис. 5. 8. Участь селену в біосинтезі простагландинів (PG)

Таким чином, у пацієнтів з інфарктом міокарда відзначається зниження рівня селену в плазмі та крові, зменшення активності глутатіонпероксидази в еритроцитах та накопичення в еритроцитах малонового діальдегіду, що свідчить про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів при зменшенні активності ферментів антиоксидантного захисту. Вказані зміни сприяють прогресуванню інфаркту міокарда.

Цікаві дані в результаті експериментальних досліджень з моделювання інфаркту міокарда на лабораторних тваринах отримали А.Н. Кудрин и соавт.

[170]. При цьому оцінювався ступінь пошкодження міокарда (згідно з даними ЕКГ) та розміри інфарктної зони. Для аналізу впливу на перебіг інфаркту селеніту натрію автори використали результати п'яти серій досліджень. У результаті проведення дослідження було встановлено різке підвищення активності вільнорадикального окиснення ліпідів міокарда у 3-4 рази порівняно з нормою з максимальними значеннями на 3, 7 та 14 добу від початку розвитку патологічного процесу. Нормалізація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у міокарді відбувалась до 30 діб експерименту. Одночасно з активацією ПОЛ спостерігалось різке зниження стійкості міокарда до пошкодження. Цей показник при інфаркті міокарда майже в 2 рази перевищував показники інтактної зони міокарда. При введенні селеніту натрію та α -токоферолу окремо та в комбінації спостерігалось зниження хемолюмінесценції ліпідів у різні строки після виникнення пошкодження міокарду – з 2 до 14 діб. Введення одного селеніту натрію призводило до значного зменшення вказаного показника, проте комбінація з вітаміном Е була більш ефективною, викликаючи максимальне зниження надслабкого свічення ліпідів.

Динаміка ЕКГ в цьому експерименті свідчила про зміну глибини зубця Q при одночасному збільшенні висоти зубця R. Максимальними ці показники були на першу добу експерименту й свідчили про глибину та величину пошкодження міокарда. Введення селеніту натрію чи його комбінації з вітаміном Е попереджало заглиблення зубця Q, стримувало зниження зубця R. Такий вплив антиоксидантів сприяв зменшенню площі пошкодження міокарда, постінфарктного рубця. Зниження рівня вільнорадикального окиснення міокарда в пошкодженій ділянці в ранні строки після оклюзії коронарної артерії, що спостерігали в разі введення селеніту натрію чи його комбінації з токоферолом, корелювало зі зменшенням розмірів інфарктної зони.

Терапія селенітом натрію чи його комбінацією з токоферолом стимулювала більш раннє дозрівання гранулоцитів та пришвидшення репаративних процесів у зоні інфаркту порівняно з контрольною групою тварин, які не отримували вказаної терапії.

Таким чином, в експерименті показано вплив селену на процеси ПОЛ шляхом участі мікроелемента в активації антиоксидантної системи через активацію глутатіонпероксидази. Антиоксидантний ефект селену призводить до стабілізації мембран кардіоміоцитів, що здійснює позитивний вплив на строки утворення рубця в умовах експериментального інфаркту міокарда. Одночасний прийом токоферолу посилює позитивний вплив селену [355].

Антиішемічна дія селеніту натрію в умовах експериментального інфаркту міокарда була встановлена в дослідженнях інших вчених [174, 291].

Вживання селеніту натрію сприяло обмеженню перинфарктної зони, пришвидшенню формування рубця та зниженню розмірів постінфарктної аневризми. Автори дійшли висновку, що в невеликій кількості селеніт натрію здійснює антинекротичну дію шляхом впливу на ліпіди клітинних та субклітинних мембран, з інгібуванням неферментного (прямого) окиснення ліпідів міокарда. Крім того, при розвитку інфаркту міокарда відзначена кореляція між інтенсивністю процесів ПОЛ у міокарді, змінами на ЕКГ та ступенем пошкодження міокарда. У зв'язку з цим, покращення даних ЕКГ та пришвидшення репаративних процесів в міокарді під впливом селеніту натрію можуть бути опосередкованими ознаками стабілізації мембран кардіоміоцитів.

Моделювання експериментального інфаркту міокарда у лабораторних тварин дало змогу вченим не тільки визначити антиішемічну дію селену, а й визначити особливості його перерозподілу в організмі в разі виникнення патологічного стану.

Так, порівняльний аналіз розподілу мікроелемента в крові та міокарді у тварин різних груп, проведений А.Н. Кудриным и соавт. [96] показав, що при розвитку інфаркту міокарда відбувається перший перерозподіл в організмі – у тварин, що не отримували селеніт натрію, спостерігали його зменшення в крові при зростанні в області інфаркту та перинфарктної ділянки. Попереднє введення селеніту натрію до оклюзії коронарної артерії приводило до збільшення концентрації селену в крові після розвитку інфаркту, збільшення його концентрації в інтактній ділянці та значного збільшення в зоні інфаркту та перинфарктної ділянки.

Отже, при інфаркті відбувається перерозподіл мікроелемента в організмі зі збільшенням його концентрації в зоні ушкодження, що можна розглядати як природний механізм самообмеження інфаркту міокарда.

Селен та порушення серцевого ритму

Антиаритмічна дія препаратів селену активно вивчалась і вивчається різними вченими. Так, Л.Ф. Чернышовой и соавт. [204] відзначено позитивний вплив синтезованих авторами селенофенів 4, 5, 6 в умовах експериментального анафілактичного шоку. Препарати з групи селенофену значно послаблювали дію гістаміну, що індукує виникнення порушення ритму.

За умов хлоридкальцієвої та аконітової аритмій селен також проявляє антиаритмічну дію, прикладом чого може бути піперидин-етил-селенофен, який за протиаритмічною дією сильніший за відомий препарат ізоптин [30]. Враховуючи, що надмірна збудливість кардіоміоцитів, порушення ритму та провідності виникає при хлоридкальцієвій та аконітової моделях аритмій, зокрема і через порушення проникності клітинної мембрани кардіоміоцитів для

іонів кальцію, калію та натрію, механізмом антиаритмічної дії цього препарату, вірогідно, є мембраностабілізуюча дія на кадіоміоцити іонів калію.

Подібні результати отримані й іншими авторами, які показали антиаритмічну дію сполук селену завдяки стабілізації клітинних мембран кадіоміоцитів, нормалізації іонного гомеостазу та усунення електролітного дисбалансу.

М.Д. Савиной і соавт. [168] проведено аналіз антиаритмічних властивостей селену та його похідних. В експериментальній моделі хлоридкальцієвої аритмії у мишей при введенні селеніту натрію в різних дозах показано його антиаритмічний ефект. Оптимальна доза селеніту натрію, яка попереджала розвиток первинної асистолії та фібриляції шлуночків, а також скоротила й нормалізувала синусовий ритм, становила 300 мг/кг. Використання вказаної дози призводить до зменшення тривалості аритмії в 3,5 разу порівняно з контрольною групою, яка не отримувала препарати селену.

У дослідженнях В.В. Вапирова і соавт. [174] проаналізували можливість впливу мікроелемента на кальцієвий обмін за рахунок використання селеніту натрію в експерименті зі створенням штучно викликаного D-гіпервітамінозу з гіперкальціємією та кальцинозом внутрішніх органів. Селеніт натрію сприяв зниженню ступеня кальцифікації в аорті, легенях, серці та нирках щурів. Захисний ефект біотика в цьому випадку вчені пояснюють його участю у ферментній детоксикації ліпідів.

Кардіопротекторний вплив селену на зменшення частоти виникнення реперфузійних аритмій проілюстровані в дослідженнях S. Tanguy et al. [489], в яких протягом 10 тижнів годували щурів селензбагаченим раціоном (1,5 мг/кг корму), після чого моделювали регіональну ішемію міокарда шляхом перев'язування лівої коронарної артерії. Тривалість ішемії становила 10 хвилин, після чого використовували реперфузію ізольованих перепаратів серця. Результат дії селену на вільнорадикальні процеси, які виникають у разі ішемії та реперфузії, оцінювали за частотою появи та характеру аритмій, які виникали.

Використання селену як добавки до раціону привело до покращення селенового статусу у тварин, а також сприяло значному зниженню частоти виникнення різноманітних порушень ритму при реперфузії. Спостерігали суттєве зниження ризику появи шлуночкової тахікардії (в разі попереднього вживання селензбагаченої дієти аритмія виникала у 36% тварин). При цьому в контрольній групі порушення ритму по типу шлуночкової тахікардії виникало у 91% тварин. Поява незворотної фібриляції шлуночків спостерігалась у 45% контролю, у той час як при використанні селензбагаченої дієти така патологія не виникала (0%).

Результати експерименту показали, що в основі розвитку реперфузійних порушень ритму серця лежать вільнорадикальні процеси. У даних дослідженнях встановлено, що селен має кардіопротективну та антиаритмічну дію, а також потенціює елементи антиоксидантного захисту.

Селен та дилатаційна кардіоміопатія

Одним з етіологічних факторів виникнення такого тяжкого захворювання міокарда, як дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), вважається дефіцит селену [288]. Така патологія характеризується «безпричинним» зниженням скорочувальних властивостей серцевого м'яза, розширенням порожнин серця та застійною недостатністю кровообігу, при цьому в сироватці крові спостерігається низький рівень селену.

Так, у результаті епідеміологічних досліджень [102] 35 хворих на дилатаційну кардіоміопатію, у 70% хворих відзначено зниження рівня селену в сироватці крові до рівня, що відповідає 26% та 15% його концентрації в плазмі та сироватці крові контрольної групи відповідно. При ДКМП чітко виражені ознаки активації ПОЛ, що підтверджувалось підвищеним вмістом вторинних продуктів ПОЛ, зокрема, концентрації в плазмі малонового діальдегіду. Крім того, в еритроцитах спостерігалось зниження активності глутатіонпероксидази.

Досить часто ДКМП може виникнути в разі тривалого перебування хворих на парентеральному харчуванні за рахунок розвитку дефіциту селену [174].

Селен та онкопатологія

Вивчення різноманітних аспектів проблеми попередження онкологічної захворюваності залишається одним з найбільш актуальних питань для гігієністів. При корекції комплексу профілактичних заходів з метою зниження онкозахворюваності серед населення необхідно, передусім, мати чітке уявлення про сучасні характерні ознаки епідпроцесу цього виду масової неінфекційної, екологічно зумовленої патології [74].

Ряд авторів вважає, що концентрація селену в сироватці крові нижче 45 мкг/л є сприяючим фактором розвитку онкозахворювань [453]. Виявлено низку онкологічних захворювань у людей, виникнення яких пов'язано з низькою концентрацією селену в крові. До таких захворювань належать рак язика, стравоходу, підшлункової залози, гортані, легень, хвороба Ходжкіна. Виявлено, що смертність, яка зумовлена деякими видами раку, серед них і раку товстого кишківника та прямої кишки, прямо корелює із вживанням м'яса, яєць, молока та жирів і зворотно корелює із вживанням хліба та риби. Оскільки хлібні злаки та продукти морського походження є основними

джерелами аліментарного селену, висунуто припущення, що цей мікроелемент може бути фактором, який здійснює захисну дію щодо раку [36, 462].

Для селену встановлена здатність знижувати у віддалені періоди частоту виникнення радіаційно-індукованих пухлин, достовірно знижувати індукцію лейкемій, раку молочної, щитоподібної залози, а також злоякісних пухлин інших органів. Захисний ефект неорганічних сполук селену (табл. 5.10) в разі опромінення тварин, що проявлялося збільшенням середньої тривалості життя і зниженням частоти виникнення радіаційно-індукованих пухлин, показано у дослідженнях В.А. Книжникова і соавт. [81].

Таблиця 5.10

**Вплив Na_2SeO_4 на бластомогенез у експериментальних тварин
(відсоток тварин з пухлинами)**

Патологія	Контроль	Опромінення	Опромінення + Na_2SeO_4
Пухлини молочної залози, зокрема рак	5,0±2,4 1	56,0±5,5 17,0±4,0	32,0±6,1* 11,0±4,0
Лейкози	0	13,0±3,8	4,0±2,4*
Пухлини гіпофізу	3,0±1,9	16,0±4,0	2,0±1,8*
Пухлини щитоподібної залози	6,0±2,7	21,0±4,6	5,0±3,0*
Всього пухлин на 100 тварин всієї вибірки, що загинули	14	108	31

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з опроміненням без корекції

Увага вчених щодо хемопротективних властивостей селену зросла в останні 30 років, особливо серед зарубіжних вчених [271, 283, 292, 381, 445]. Доведено, що цей біотик є одним з антипромоутерів канцерогенезу, оскільки механізм його дії пов'язаний з активацією антиокиснювальних систем [259, 277, 285, 461, 507]. Хоча на сьогоднішній день у літературі відсутні прямі докази механізму дії селену на процеси онкоутворення. Найімовірніше, вказані механізми багатопланові, залежно від дії канцерогену чи іншої причини формування пухлини, що й заважає більш чітко встановити безпосередній механізм впливу мікроелемента на пухлинні клітини.

Відомо, що селен у харчових продуктах має антибластичну дію [342]. Сполуки мікроелемента здійснюють істотний антиканцерогенний вплив і на розвиток хімічно індукованих пухлин.

У цьому плані цікаві дані отримані в дослідженнях Г.А. Бабенко и соавт. [7], які вивчали вплив мікроелемента на ріст хімічно індукованих бластом. Досліджування проводили на лабораторних щурах, які отримували певну кількість селену (0,1 мкг/кг, 0,5 мкг/кг і 1,0 мкг/кг) та у контролі утримувались на деселеновому раціоні. Досліджували розвиток асцидного раку Ерліха в першій серії досліджень та хімічно індукованої підшкірно зростаючої саркоми – у другій. Авторами вдалося встановити зниження концентрації біотика в печінці тварин пухлиноносіїв при паралельному інтенсивному його накопиченні в непластичних клітинах. У групі щурів, які отримували мікроелемент у підвищених кількостях (0,5 мкг/кг та 1,0 мкг/кг), його вміст у ракових клітинах був максимальним та одночасно спостерігалось значне підвищення глутатіонпероксидази в них. Ріст пухлин супроводжувався подальшим підвищенням активності глутатіонпероксидази в клітинах карциноми, особливо при високоселеновій дієті. При цьому показник активності ферменту перевищував аналогічний у контрольній групі на 59-96%.

Дослідники висунули припущення, що найімовірніше, саме інтенсивна акумуляція мікроелемента раковими клітинами й підвищення в них активності GPX дозволяє пухлині підтримувати надзвичайно низький рівень ліпопероксидів і, відповідно, здійснювати високу швидкість розмноження неопластичних клітин.

Результати другої серії досліджень показали, що селен гальмує злоякісне переродження нормальних клітин в непластичні, свідченням чого є низький відсоток утворення індукованих сарком у тварин з раціоном, збагаченим селеном, і більш тривалий латентний період індукування пухлин. Проте, слід зазначити, що після індукування бластом селен стимулює вплив на їх ріст.

Таким чином, вказаний експеримент показав зворотну пропорційну залежність між вмістом селену в печінці та частотою утворення індукованих бензпіреном сарком – чим більше мікроелемента в раціоні, тим вища його концентрація у внутрішніх органах та нижчий відсоток утворення пухлин. На протипагу антиканцерогенній дії, введення селену в організм з уже сформованою пухлиною забезпечує антиоксидантний захист пухлинних клітин, сприяючи тим самим інтенсивному росту неоплазми.

У попередньо розглянутих дослідженнях механізм дії селену полягає в антиоксидантному захисті непошкоджених клітин, що попереджує їх трансформацію в неоплазму. Другим механізмом може слугувати конкурентне інгібування селеновмісними сполуками в процесі перетворення попередників в канцерогенні сполуки.

У зв'язку з вищевикладеним цікавими є дослідження [34, 80, 174], в яких вивчався вплив різних форм селену на утворення N-нітрозосполук

(N-нітрозосполуки належать до груп речовин з вираженою канцерогенною та ембріотоксичною дією, синтезуються в організмі з нітратів та нітритів, які надходять до організму з їжею та водою) з попередників *in vitro* та в експериментах на тваринах. Джерелом неорганічної форми селену був селеніт натрію, органічної – селенометіонін у формі дріжджів з концентрацією мікроелемента на рівні 450 мг/кг. Як попередники N-нітрозосполук слугували нітрит натрію та діетиламін.

Аналіз даних *in vitro* свідчить, що синтез нітрозодіетиламіну відбувається як за наявності одних попередників, так і у випадку суміші попередників з дріжджами, збагаченими та незбагаченими селеном. Кількість нітрозаміну в шлунковому соку відрізнялась від утвореного з попередників за наявності селеніту натрію. У той же час внесення дріжджів з селеном чи дріжджів, які його не містили, у шлунковий сік, в який внесені попередники, викликає збільшення синтезу нітрозосполук приблизно в 3-4 рази порівняно з синтезом нітрозосполук за умов наявності одних лише попередників. У такому випадку більш високий вміст нітрозосполук може бути пов'язаний з каталітичною дією самих дріжджів на процес нітрозоутворення.

Стосовно експерименту з використанням лабораторних тварин, на відміну від результатів *in vitro*, органічний селен у складі дріжджів затримує синтез нітрозамінів. Селен у вигляді селенометіоніну, що надходить у нетоксичних дозах, виявляє більшу інгібуючу активність і знижує синтез нітрозосполук у тварин на 80%. Неорганічний селен в експерименті виявляє лише тенденцію до зниження ендогенного утворення нітрозосполук з попередників.

Синтез нітрозопроліну з L – проліну у тварин, яким до раціону вводили селен у складі дріжджів [80], значно нижчий порівняно з рівнем у щурів, які не отримували таку добавку. Особливо помітний інгібуючий ефект мікроелемента у тварин, які отримували його в дозі 1,5 мг/кг корму. При цьому синтез нітрозопроліну становив 54,5%. Паралельно з концентрацією нітрозосполук автори спостерігали за концентрацією селену в сироватці крові та його екскрецією з сечею. Встановлено, що введення нітрату натрію та діетиламіну не викликає зниження мікроелемента в сироватці крові, що дає можливість авторам висловити думку, що селен не є, найімовірніше, прямим учасником конкурентного інгібування синтезу нітрозосполук, а його вплив на швидкість їх синтезу носить опосередкований характер.

Ряд дослідників вказує [250, 269, 416], що селен впливає на ризик розвитку раку двома способами. З одного боку, як антиоксидант, він допомагає захищати організм від пошкоджуючих ефектів вільних радикалів за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази. З іншого - безпосередньо може

попереджувати чи уповільнювати ріст пухлини, сприяючи зниженню активності РНК-полімерази, процесів мітозу за рахунок пригнічення S-фази, прямої пошкоджуючої дії на ДНК пухлинних клітин у культурі фібробластів людини [174].

Селен має канцеропротективну дію через вибіркове накопичення в пухлинних клітинах, при цьому його концентрація в життєздатній пухлині в 5-10 разів вища, ніж у некротизованій. Накопичуючись у пухлинних клітинах, селен здійснює безпосередньою токсичну дію на ці клітини, причому не тільки на проліферуючі, але й на інтерфазні [247].

Вважається, що додаткове вживання селену в селендефіцитному регіоні сприяє профілактиці онкологічних захворювань, а при лікуванні хворих деякими протипухлинними препаратами знижує їх нефротоксичний ефект та пригнічує дію на кістковий мозок [36, 353, 382].

За іншими джерелами [114, 174, 523], канцеропротекторна дія селену пов'язана із його здатністю вибірково накопичуватись у життєздатних пухлинних клітинах та здійснювати безпосередню токсичну дію на ці клітини за рахунок включення його в метаболізм пухлинної клітини – витіснення сірки з сульфгідрильних груп з утворенням атипових білків, гальмування синтезу білків за рахунок підвищення рівня відновленого глутатіону, інактивація окисно-відновних процесів, вплив мікроелемента на бластомогенез опосередковано через імунну систему. Так, селеніт натрію, який вводили з водою в дозі 4 мг/кг, гальмував плевральний канцерогенез у лабораторних тварин. Селенат натрію в дозі 0,005 мг/добу знижував пригнічення функції щитоподібної залози, викликаній опроміненням. Таким чином, органічні та неорганічні форми селену в експерименті знижували у віддалені періоди частоту виникнення радіаційно-індукованих пухлин – лейкемію, рак молочної залози, рак щитоподібної залози тощо.

При онкологічних захворюваннях часто спостерігається накопичення мікроелемента в пухлині та його зниження в сироватці крові [55]. Доброякісні пухлини кісткової тканини людини по-різному накопичують селен (рис. 5.9). Максимальне накопичення спостерігалось у гігантоклітинній пухлині – у 5 разів порівняно з нормою, в той час як у кістково-хрящовій екзостозі та губчатій остеомі його вміст практично не відрізнявся від нормального рівня. Злоякісна пухлина характеризується збільшенням концентрації елемента в пухлинах до 300% при середньому збільшенні вмісту селену в сироватці крові до 71%. Нормальний рівень селену в крові спостерігався лише у хворого з ретикулосаркомою.

З вищенаведеного випливає, що накопичення селену в злоякісних пухлинах та рівень мікроелемента в сироватці крові підпорядковуються різним гомеостатичним механізмам. Вказаний результат може слугувати розумінню патогенезу злоякісних новоутворень та виявленню додаткових методів їх діагностики.

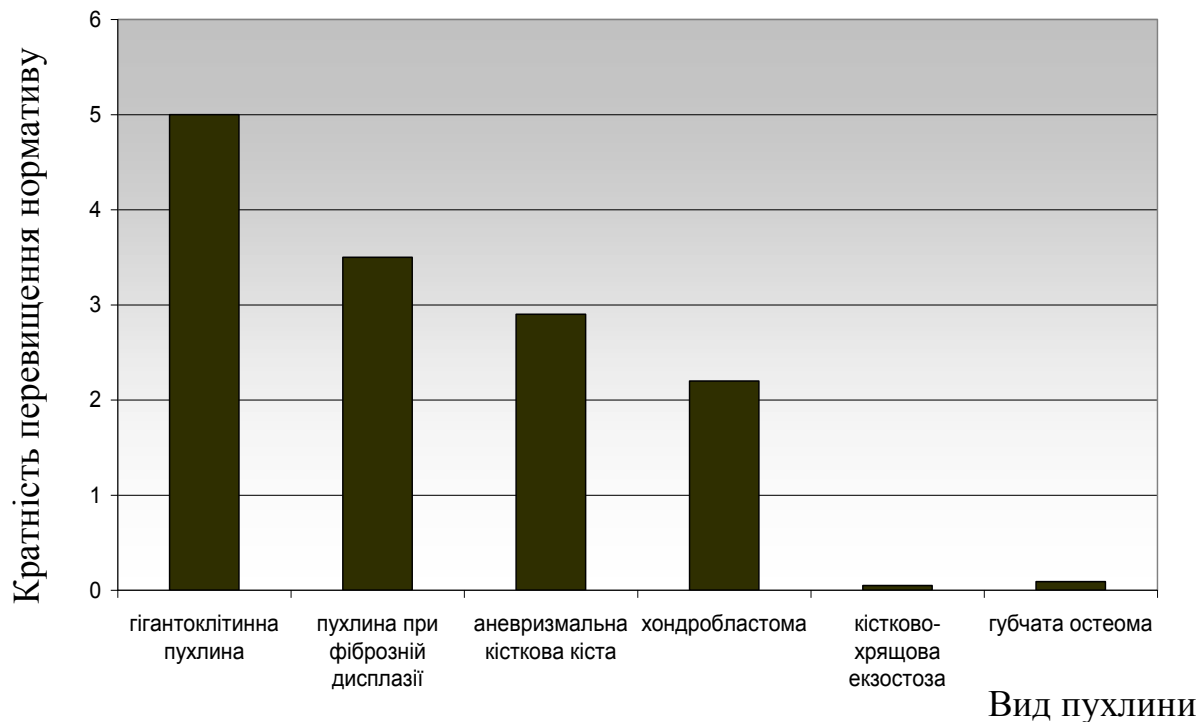


Рис. 5. 9. Особливості накопичення селену в різних видах доброякісних пухлин кісткової тканини

Вивченням протипухлинного ефекту монотерапії мікроелементом з використанням культури клітин раку молочної залози, легень, простати, прямого та тонкого кишківника, печінки, а також його адитивного та синергічного ефектів у комбінації зі стандартною протипухлинною терапією (адриаміцин (доксорубіцин) і таксол) займалися J.V. Vadgama et al. [501]. Вплив селену оцінювали за процесами апоптозу, синтезу ДНК, поглинання амінокислот та морфологічними змінами. Отримані результати свідчать, що в окремих культурах клітин раку молочної залози активізувався апоптоз (по фрагментації ДНК) та зросла кількість "закруглених" клітин, знизилось поглинання амінокислот та уповільнювався синтез ДНК. Вказані зміни залежать від дози селену з оптимальним пригніченням при концентрації селену в межах 4-40 нг/мл після 72 годин лікування. Аналогічні спостереження були зроблені в інших культурах клітин за винятком простати та окремих пухлинних клітин прямого кишківника (T-84). Проте комбінація селену з

адриаміцином чи таксоллом викликала істотне гальмування культури пухлинних клітин простати (LNCaP та PC-3) та ще більшою мірою сприяла пригніченню активності пухлинних клітин, на що суттєво впливала монотерапія селеном.

S. Cao et al. [257] показана роль селенвмісних препаратів як селективних модуляторів токсичності та протипухлинної активності окремих протипухлинних препаратів на безтимусних щурах з трансплантацією плоскоклітинного раку голови і шиї (FaDu і A253) та раку товстого кишечника (HCT-8 і HT-29).

Протипухлинна активність та токсичність оцінювались з використанням нетоксичних доз (0,2 мг/щура/добу) селенвмісних сполук – 5-метилселеноцистеїну та селено-L-метионіну перорально. Оцінку проводили на 7-21 день від початку терапії селеном, залежно від виду протипухлинних препаратів. Дозування протипухлинних препаратів також було різним, зокрема максимально переносимі дози (МПД) та токсичні дози.

У результаті вдалося встановити, що селен активно захищає від токсичних хіміотерапевтичних агентів. Крім того, використання селену значно збільшило частоту виздоровлення від ксенотрансплантату пухлин людини, які чутливі (HCT-8 та FaDu) і стійкі (A253 HT-29) до дії окремих хіміопрепаратів. Високі показники лікування (100%) спостерігались на HCT-8 та FaDu ксенотрансплантату із застосуванням МПД іринотекану (100 мг/кг/тиж. х 4) в комбінації з селеном. Використання більш високих доз хіміопрепарату (200 та 300 мг/кг/тиж. х 4), необхідних для швидкого клінічного ефекту від HT-29 та A253 ксенотрансплантату, стала можливою завдяки селективному захисту нормальних тканин селеном.

Таким чином, використання селену як селективного модулятора терапевтичної ефективності протипухлинних препаратів дає досить істотний результат і є новим напрямком у хіміотерапії різних онкологічних захворювань.

Селен – речовина, що здатна знизити захворюваність на рак майже на 40% і смертність від раку на 50% без будь-яких шкідливих побічних ефектів [195, 229, 272, 276].

Важливі дані отримані в експериментальному дослідженні в США, в яких було відзначено зниження рівня смертності від трьох найбільш поширених видів раку (легень, простати та кишечника) у добровольців, що отримували щодня по 200 мкг селену [44, 172]. Проведено серію досліджень з експериментально індукованого раку на лабораторних тваринах, у 2/3 з яких в остаточному результаті спостерігалась редукція пухлинного процесу чи непластичних змін [445].

Значний внесок у питання дослідження онкологічних процесів під впливом селену зробили американські вчені - L.C. Clark, B.W. Turnbull et al.

[445]. Вченими отримано результати щодо достовірного зниження випадків раку легень у разі добавки селену до харчового раціону. При цьому, дослідження на 1312 добровольцях показало, що збагачення раціону селеном несуттєво знижувало захворюваність на рак у всієї популяції, проте в групах з низьким вмістом елемента в сироватці крові селенові добавки достовірно знижували частоту випадків раку легень.

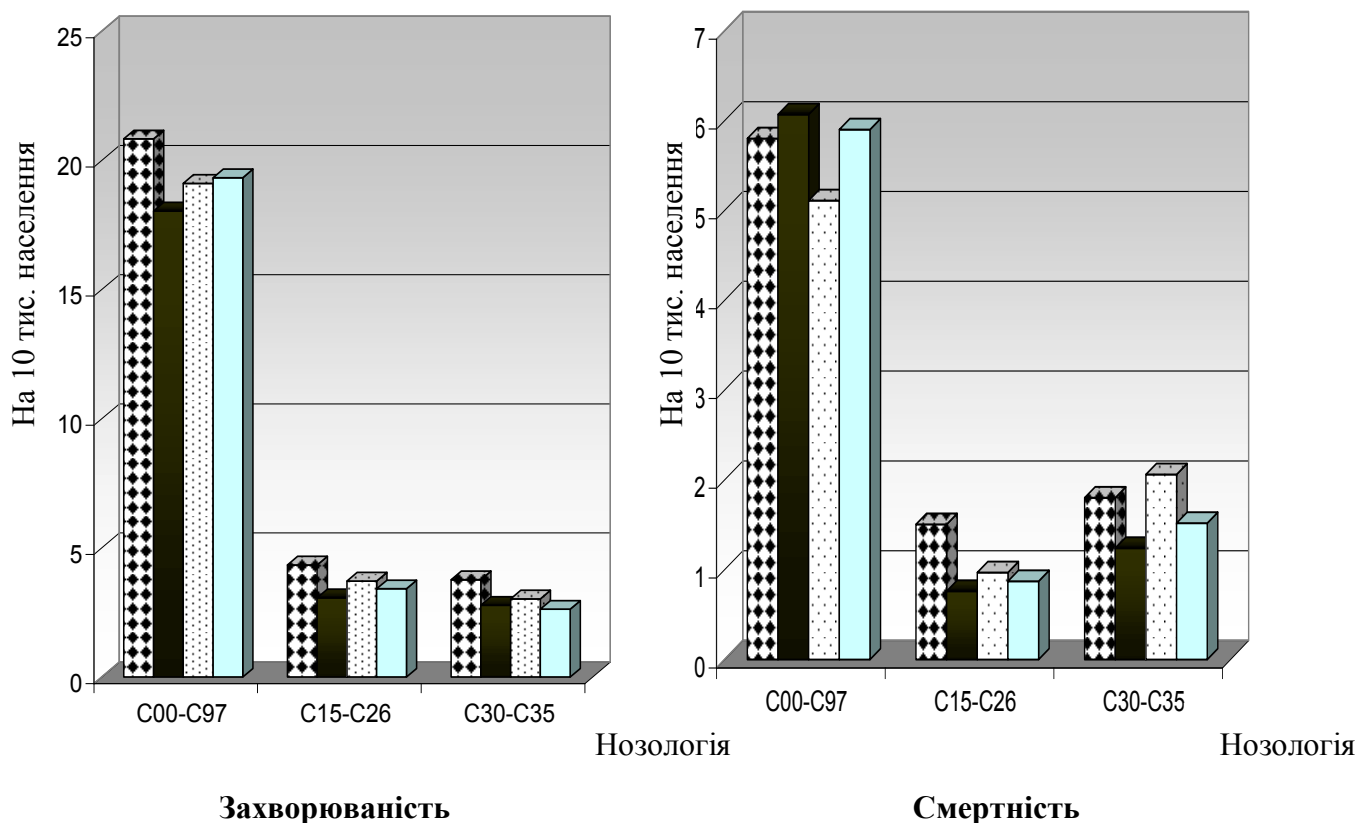
Встановлена від'ємна кореляція між частотою ураження населення злоякісними пухлинами та вмістом селену в продуктах харчування, організмі та навколишньому середовищі. Як виявилось, смертність від лімфоми, раку органів травлення, легень та молочної залози нижча в регіонах з високим та середнім вмістом селену в ґрунтах (0,76 – 1,27 мкмоль/кг і більше) [44, 167, 266]. У зонах з низьким вмістом цього мікроелемента (0,25 – 0,68 мкмоль/кг) смертність від злоякісних новоутворень підвищена. Отримані дані свідчать про вірогідний середній (r від -0,3 до -0,41) за ступенем від'ємний зв'язок показників смертності населення України від онкологічних захворювань з вмістом селену у його харчовому раціоні [190].

Дещо схожі дані отримано в дослідженнях [454], у яких між вмістом селену в суцільній крові та захворюваністю на злоякісні новоутворення сільського населення, яке споживає продукти харчування переважно місцевого виробництва, встановлено від'ємний статистичний зв'язок ($r=-0,83$, $p<0,05$). Механізм дії дослідники пов'язують з властивістю селену ініціювати апоптоз у пухлинних клітинах і перешкоджати їх швидкому росту через антиангіогенні ефекти мікроелемента для пухлинних клітин.

Важливі математико-статистичні дані щодо онкологічної патології отримані і в наших дослідженнях [137], адже проблема онкологічної захворюваності та пошук все нових шляхів покращення ситуації в одному з найбільших промислових регіонів України – Дніпропетровській області посідає дуже важливе місце в структурі наукових досліджень.

Захворюваність на злоякісні новоутворення в цілому (рис. 5.10), а також органів дихання серед дорослого населення, що мешкає в індустріально розвинутих містах, на 13,4 - 26,3% ($p<0,05$) вища порівняно з мешканцями контрольних міст, що значною мірою обумовлено техногенним впливом на організм жителів промислових територій. Територіальні відмінності у рівнях захворюваності на злоякісні новоутворення органів травлення, чоловічих та жіночих статевих органів виявилися статистично недостовірними.

Рівні смертності мешканців промислових міст віком 30-39 років від злоякісних новоутворень на 40,3% ($p<0,05$) вищі порівняно з жителями контрольного міста (рис. 5.10). Інші відмінності виявились недостовірними.



■ - промислові міста; ■ - контрольні міста; □ - промислові райони; □ - контрольні райони

Примітки: C00-C97 – злоякісні новоутворення; C15-C26 – злоякісні новоутворення органів травлення; C30-C35 – злоякісні новоутворення органів дихання.

Рис. 5.10. Захворюваність та смертність населення промислових та контрольних територій (на 10 тис. населення) від злоякісних новоутворень

Захворюваність на злоякісні новоутворення чоловічого населення, що мешкає у промислових містах, у 1,2 рази нижча ($p < 0,001$) порівняно з жіночим населенням, на відміну від сільських мешканців, для яких не виявлено достовірних статевих відмінностей у рівнях захворюваності на злоякісні новоутворення. Цей факт певною мірою пояснюється більш високими показниками захворюваності жіночих статевих органів, які вносять суттєвий вклад у загальний рівень захворюваності на злоякісні новоутворення.

Захворюваність чоловічого населення Дніпропетровської області на злоякісні новоутворення органів травлення та дихання у 1,5 - 6,0 рази вища ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) порівняно з жінками.

Смертність від злоякісних новоутворень у цілому, а також злоякісних новоутворень органів травлення та дихання серед чоловіків у 1,1 – 7,2 разу

($p < 0,05$ - $p < 0,001$) вища порівняно з жіночим населенням, що найбільш характерно для вікової категорії 40-59 років.

У структурі первинної захворюваності на злоякісні новоутворення населення області переважають злоякісні новоутворення органів травлення - 20,84%, злоякісні новоутворення органів дихання становлять 18,1%, решта - 61,15% - інші патології. У чоловіків найбільша кількість випадків серед досліджуваних нами нозологічних форм припадає на захворювання органів дихання - 29,8%, у жінок - на захворювання жіночих статевих органів - 26,0%.

Як серед чоловіків так і серед жінок, головною причиною смертності є злоякісні новоутворення органів травлення - 31,4% та 24,5% відповідно.

Нами проаналізовано детермінованість онкологічної патології населення Дніпропетровської області та вмісту селену в об'єктах навколишнього середовища (рис. 5.11). Так, встановлено, що між вмістом селену у водопровідній воді та частотою смертності чоловічого населення від злоякісних новоутворень органів дихання виявлено наявність від'ємної сильної залежності ($r = -0,68$, $p < 0,05$).



Рис. 5. 11. Взаємозв'язок вмісту селену в життєзабезпечуючих середовищах та сироватці крові з показниками захворюваності та смертності населення області від злоякісних новоутворень

Підвищене надходження селену з харчовими раціонами корелює зі зниженням захворюваності на злоякісні новоутворення в цілому та злоякісні новоутворення органів дихання ($r=-0,96, p<0,01$).

Нами встановлено від'ємну залежність між первинною захворюваністю та розповсюдженістю захворюваності дорослого населення на злоякісні новоутворення ($r=-0,99, p<0,001$), смертності від злоякісних новоутворень ($r=-0,97, p<0,05$), особливо у віці 18-29 років та концентрацією селену у сироватці крові населення Дніпропетровської області [137].

Проведений регресійний аналіз дав змогу побудувати чіткі математичні моделі впливу селену на захворюваність та смертність населення від новоутворень:

1. Залежність захворюваності на злоякісні новоутворення від вмісту селену у харчових раціонах можна описати таким рівнянням:

$$y = 45,34 - 231,15x, \quad (5.4)$$

де: y - значення захворюваності на злоякісні новоутворення,
 x - значення концентрації селену в раціоні.

2. Залежність захворюваності на злоякісні новоутворення чоловічих статевих органів від вмісту селену в харчових раціонах має вигляд:

$$y = 2,75 - 18,80x, \quad (5.5)$$

де: y - значення захворюваності на злоякісні новоутворення чоловічих статевих органів,
 x - значення концентрації селену в раціоні.

3. Смертність від злоякісних новоутворень чоловічих статевих органів і селену раціонів:

$$y = 1,17 - 8,2x \quad (5.6)$$

де: y - значення смертності від злоякісних новоутворень чоловічих статевих органів,
 x - значення концентрації селену в раціоні.

4. Залежність смертності від злоякісних новоутворень населення молодшої вікової групи (18-29 років) від селенового статусу можна описати таким рівнянням:

$$y = 6,49 - 60,33x,$$

(5.7)

де: y - значення смертності від злоякісних новоутворень,
 x - значення концентрації селену в плазмі крові населення.

Отже, побудовані регресійні моделі, з певною мірою вірогідності, свідчать про можливість вчасного прогнозу рівня захворюваності та смертності населення від злоякісних новоутворень у цілому, а також окремих нозологічних форм за концентрацією селену у добових харчових раціонах, сироватці крові в межах конкретної території проживання населення для здійснення своєчасних і адекватних профілактичних заходів.

Селен має виражені радіопротекторні властивості [233, 249]. До недавнього часу в літературі були відсутні дані про вплив різноманітних його сполук на стійкість до впливу іонізуючої радіації та виникнення радіаційно – індукованих пухлин. Тільки в 90-х роках проведена серія експериментів, що довела радіопротекторну дію мікроелемента [167, 409].

Завдяки дослідженням Б.П. Сучкова та В.Г. Бардова [195] вдалося встановити взаємозв'язки між вмістом рухомих форм селену в ґрунті природних угідь, середнім його вмістом у суцільній крові практично здорових осіб та захворюваністю сільського населення на злоякісні новоутворення, яке показало існування відповідно зворотнього слабкого ($r = -0,43$) та зворотнього високого ($r = -0,83$) статистичного зв'язку між ними, що ще раз підтверджує роль селену у виникненні злоякісних новоутворень.

За даними Б.П. Сучкова [193], середній вміст селену у суцільній крові хворих на злоякісні новоутворення у вікових групах старших від 40 років достовірно нижчий, ніж у практично здорових осіб відповідного віку. У більш молодих хворих така різниця не достовірна. Під час розвитку злоякісних новоутворень певної локалізації вміст селену в суцільній крові хворих достовірно знижується або характеризується тенденцією до зниження (злоякісні новоутворення шлунка, кишківника та легенів).

Одержані автором дані свідчать про достовірність зворотнього зв'язку між показниками смертності населення України від онкологічних та цереброваскулярних захворювань та вмістом селену у наборі харчових продуктів добового ізокалоричного стандартного раціону. У той же час між показниками захворюваності населення з вперше виявленим інфарктом міокарда та вмістом селену в наборі харчових продуктів того ж раціону достовірний зв'язок виявлено лише у 1987, 1988 та 1989 р., що автори пов'язують з наслідками стресогенного впливу факту аварії на ЧАЕС (1986 р.)

Селен та патологія печінки

Гіпоксія – одна з головних складових механізмів розвитку хронічних захворювань печінки. У свою чергу, до несприятливих проявів гіпоксії належить активація ПОЛ, що супроводжується пошкодженням гепатоцитів на мембранному рівні [165].

Головною складовою токсичного ураження печінки виступає утворення вільних радикалів у мембранах ендоплазматичного ретикулуму при біотрансформації мікросомальними оксигеназами ксенобіотиків – гепатотропних отрут. Надлишкове утворення вільних радикалів ініціює аномальну активацію ПОЛ в біомембранах субклітинних структур гепатоцитів, що призводить до змін фізико-хімічного складу ліпідного матриксу, зменшення гідрофобності ліпідного шару мембран.

Активація процесів ПОЛ призводить і до пошкодження мембран гепатоцитів з порушенням білок-ліпідних та ліпід-ліпідних взаємозв'язків, інгібування активності ферментів, сприяє порушенню проникності мембран для іонів тощо, аж до загибелі гепатоцитів. Тобто активація ПОЛ є провідним механізмом розвитку патології печінки, у той час як активація антиоксидантної системи повинна призводити до регресії процесів запалення в печінці, стабілізації стану хворих, нормалізації чи покращення функціонального стану гепатоцитів [87].

За умов патології печінки інтенсивність ПОЛ залежить від багатьох чинників та корелює з активністю патологічного процесу, функціональним станом антиоксидантної системи гепатоцитів, що бере безпосередню участь у молекулярних механізмах адаптації, зокрема в умовах токсичного чи вірусного пошкодження печінки. Відомо, що головну роль у руйнації гідропероксидів ненасичених жирних кислот, що утворюються при ПОЛ, відіграє система глутатіона, зокрема глутатіонпероксидаза-глутатіонредуктаза, коли в гепатоцитах за наявності глутатіону глутатіонпероксидаза каталізує відновлення мембранотоксичних гідропероксидів – перетворення гідропероксиду ланолеату в гідроксикислоту з наступним відновленням окисненого глутатіону. У гепатоциті глутатіонпероксидаза розподіляється нерівномірно – до 70% локалізовано в цитоплазмі і 30% - у матриксі мітохондрій [62, 174].

При експериментальному гострому отруєнні щурів тетрахлоретаном у створених умовах токсичного ураження печінки в гепатоцитах спостерігається зниження активності GPX, що ще більше індукує ПОЛ та сприяє прогресуючому пошкодженню клітин печінки [62].

Важливим елементом, який вказує на інтенсифікацію процесів ПОЛ в гепатоцитах, є зміна вмісту відновленого глутатіону в клітинах печінки при

одночасних ознаках їх пошкодження, при цьому вміст відновленого глутатіону може бути як зниженим, так і підвищеним [223].

Літературні дані свідчать, що головна біологічна роль у регуляції ПОЛ біомембран гепатоцитів належить антиоксидантам – вітаміну А, Е та глутатіону [63], ось чому стає зрозумілим інтерес вчених щодо можливої гепатопротекторної дії селену. Більшість публікацій стосовно цього питання відображають роль селену за умов токсичного пошкодження печінки [33].

Аналіз селенового статусу та впливу мікроелемента на перебіг хронічних гепатитів, серед них і вірусної етіології, свідчить про зниження вмісту елемента в сироватці крові залежно від тяжкості патологічного процесу (табл. 5.11) [103].

Таблиця 5.11

Рівень селену в сироватці крові хворих вірусними гепатитами А і В ($M \pm m$)

Патологія	Тяжкість перебігу	Концентрація селену, мкг/л
Гепатит А	легкий	80,8±2,5
	середньої тяжкості	69,7±4,1
Гепатит В	середньої тяжкості	81,2±4,9
	тяжкий	59,2±9,5

А.Н. Олейник [135] наведено вплив селеніту натрію та селенвмісної рослини астрагалу на ПОЛ при гепатотоксичному впливі CCl_4 , тетрацикліну та етилового спирту. У результаті експерименту спостерігалось різке збільшення активності ПОЛ, що підтверджувалось збільшенням концентрації в крові продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів. Використання селеніту натрію та настою астрагалу гальмувало ПОЛ та призводило до зниження продуктів ПОЛ у крові до вихідного рівня. Тобто експеримент засвідчив, що селенвмісні сполуки здійснюють виражений антиоксидантний вплив, попереджуючи чи знижуючи пошкодження гепатоцитів за умов гепатотоксичного впливу агресивних агентів.

У дослідженнях Л.Ф. Виноградова и соавт. [33] проаналізовано вплив селеніту натрію та його комбінації з вітаміном Е на екскреторну функцію печінки в умовах експериментального токсичного гепатиту. Експеримент було проведено на кролях, яким щоденно вводили досліджувані речовини за схемою (30 мкг/кг селеніту натрію підшкірно та 10 мг/кг вітаміну Е внутрішньом'язово)

впродовж 3 днів за 2 години до введення CCl_4 чи хлосилу. Аналіз змін поглинально-видільної функції печінки проводили з використанням бромсульфалеїнової проби (БСП).

Введення хлосилу та CCl_4 викликало значні порушення елімінації бромсульфалеїну (БСФ) в крові, в той час, як селеніт натрію знижував концентрацію БСФ в крові з подальшою нормалізацією поглинально-видільної функції печінки, а його комбінація з вітаміном Е зменшувала термін нормалізації екскреторної функції печінки (табл. 5.12). Так, при введенні гепатотоксикантів, нормалізація функції печінки спостерігалась на 28 добу, при введенні селеніту натрію – на 21 добу, а при його комбінації з вітаміном Е – на 14 добу, причому самотійне введення вітаміну не сприяло відновленню функції печінки.

Таблиця 5.12

Вплив селену та вітаміну Е на швидкість відновлення екскреторної функції печінки

Речовина	Швидкість нормалізації функції печінки, доба
CCl_4	28
Хлосил	28
CCl_4 (хлосил) + селеніт натрію	21
CCl_4 (хлосил) + селеніт натрію + вітамін Е	14

При токсичному пошкодженні печінки спостерігаються виражені дистрофічні зміни (вакуолізація та дисоція полісом), які свідчать про порушення білковосинтетичної функції гепатоцитів та білкового обміну в них. Зівставляючи ці дані з порушенням захоплення БСФ гепатоцитами за умов проведеного експерименту, Л.Ф. Виноградов и соавт. [33] дійшли висновку, що причиною цього є недостатність альбуміну, який необхідний для формування комплексу «барвник-білок». При цьому гіпоальбумінемія є наслідком білковосинтетичної функції гепатоцитів. В основі ж гепатопротекторної дії селеніту натрію та його комбінації з вітаміном Е при токсичному ураженні печінки, на думку авторів, лежить нормалізація процесів синтезу альбумінів. Вказаний механізм підтверджується даними морфологічного дослідження, які показують, що селеніт натрію та вітамін Е сприяють покращенню репаративних процесів у гепатоцитах, стимулюють гіпертрофію і гіперплазію гранулярної плазматичної сітки, збільшують кількість рибосом та полісом в ушкоджених

гепатоцитах. Це, в свою чергу, призводить до нормалізації процесів синтезу альбумінів і, відповідно, до покращення екскреторної функції печінки.

При токсичному пошкодженні печінки спостерігається збільшення активності лактатдегідрогенази, при чому збільшення активності цього ферменту відповідає збільшенню морфологічних змін у паренхімі печінки. Зівставлення даних морфологічного дослідження тканини печінки з рівнем ферменту у піддослідних тварин [103], яких лікували препаратами селену, та тих, щодо яких не застосовувалась терапія, показало, що вираженість морфологічних змін у печінці щурів була меншою у тварин, які отримували препарати селену (селеніт натрію в дозі 10 мг/кг, селенофен 5 та селенофен 6 в дозі 2 мг/кг). У тварин, яких лікували за допомогою селеніту натрію, спостерігали більш низькі показники активності печінкового ізоферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ₅). При цьому достовірна різниця у концентрації фермента порівняно з контрольною групою спостерігалась на 7 добу досліду. Подібну, але менш виражену дію спостерігали і в разі використання селенофенів.

Крім позитивного впливу препаратів селену на показники активності ферментів, які характеризують ступінь вираженості пошкодження печінки, у працях [103, 174] представлено матеріал щодо динаміки загального білка, альбумінів та глобулінів сироватки крові та тканини печінки, аналіз вмісту глікогену в печінці. Встановлено, що селеніт натрію та селенофени 5 та 6 чинять більш виражену нормалізуючу дію на показники білкового та вуглеводного обміну, ніж вітамін В₁₂ та гідрокортизон. Вплив на пігментний обмін, зокрема на обмін білірубину, у вказаних препаратів не спостерігався.

Науковці висунули припущення, що цей мікроелемент може відігравати роль лікарського препарату, який впливає на мікросомальні системи метаболізму в печінці. Селенофени чинять лікувальну дію при панкреатитах алергічної етіології, підвищують активність ядер клітин, одночасно збільшується кількість рибосом у цитоплазмі клітин та кількість дифузно розміщених вільних рибосом та полісом [36].

Дослідження Н.П. Скаун и соавт. [179], які присвячені експериментальному вивченню гепатопротекторної ролі препаратів селену, свідчать, що вживання селеніту натрію призводило до зниження інтоксикації організму в умовах гострої експериментальної дистрофії печінки, попереджувало загибель тварин, а також сприяло більш швидкому та повному відновленню функціонального стану печінки. Слід підкреслити, що під впливом селеніту натрію відбувається зсув цілого ряду найбільш специфічних функцій печінки - інтенсивності жовчоутворення, синтезу та виділення жовчних кислот, секреції білірубіна тощо. Він позитивно впливає і на

пігментну функцію, що проявляється в збільшенні рівня білірубіна в печінці – у середньому в 2 рази, переважно за рахунок глюкуронідів білірубіну – в 3-4 рази, при цьому кількість некон'югованого білірубіна в жовчі майже не змінюється. Одночасно, враховуючи, що селеніт натрію не пригнічує синтез гемоглобіну та не має гемолітичної дії, найбільш ймовірним механізмом стимуляції білірубінутворення є його синтез з міоглобіну, цитохрому. На екскрецію холестерину селеніт натрію суттєво не впливає.

Привертає увагу той факт, що при експериментальній дистрофії печінки та інших патологіях селеніт натрію в поєднанні з вітаміном Е більш ефективний. Сумісне використання цих препаратів сприяє більш швидкому та повному відновленню інтенсивності секреції жовчі, первинних жовчних кислот, їх кон'югації з таурином та гліцином [445].

Автори отримали цікаві та важливі дані стосовно впливу гепатотоксичних та антиоксидантних речовин залежно від пори року. У процесі дослідження вивчалась ефективність вітаміну Е та селеніту натрію при ушкодженні печінки в різні сезони року з урахуванням однієї з найбільш специфічних функцій печінки – жовчосинтезуючої. Отримані результати свідчать про те, що гепатотоксичність CCl_4 найбільш виражена весною та влітку. Сезонна активність селеніту натрію та вітаміну Е дещо відмінна. Активність вітаміну Е максимальна у весняно-літній період, у той час як гепатопротекторні властивості селеніту натрію найбільшою мірою проявляються в осінньо-зимовий період. Характерно, що використання вітаміну Е хоча і приводить до суттєвого покращення стану, проте повністю не відновлює структурно-функціональних характеристик печінки, при цьому селеніт натрію відновлює стан печінки в повному обсязі, особливо, як зазначалось, у осінньо-зимовий період. Комбінація цих препаратів найбільш ефективна в усі сезони, за винятком літнього. Низька активність антиоксидантної терапії влітку пояснюється авторами максимально високим вмістом цитохрому Р-450 в печінці (сприяє активізації розпаду CCl_4 з утворенням більш активного його радикалу CCl_3 , що призводить до активізації процесів ПОЛ).

Дефіцит селену в печінці призводить до появи деструктивних процесів як в окремих клітинах, так і в одиничних часточках, в яких превалюють гепатоцити з лізисом каріо- та цитолемі [36].

Оскільки недостатність мікроелемента в організмі призводить до зниження антирадикального захисту, це може бути однією з причин порушення в жовчовивідній системі [108].

Селен та патологія щитоподібної залози

Взаємозв'язок між рівнем селену та активністю дейодиназ підкреслює важливе значення цього мікроелемента в розвитку йоддефіцитних станів [92, 129, 274, 278]. В експериментальних дослідженнях, проведених на щурах, встановлено, що одночасний дефіцит обох елементів – йоду та селену призводить до більш сильного гіпотиреоїдизму, ніж дефіцит лише одного йоду, що проявляється у зниженні рівнів Т3, Т4 та йоду в щитоподібній залозі, рівня Т4 в печінці та плазмі, збільшенні рівня тиреотропного гормону і маси щитоподібної залози у тварин з одночасним дефіцитом йоду та селену порівняно з тваринами, у який був виявлений лише дефіцит йоду [47, 326].

Однією з причин розвитку вродженого гіпотиреозу вважається вплив дефіциту селену на зниження активності глутатіонпероксидази, що може збільшувати надходження перекису водню і привести до атрофії щитоподібної залози, яка спостерігається при мікседематозному кретинізмі [356, 443].

При наявності ізолюваного дефіциту селену (пацієнти з фенілкетонурією, що знаходяться на низькобілковій дієті) базальна функція щитоподібної залози (ТТГ, Т4, Т3, реверсивний Т3) знаходяться в межах норми. При усуненні дефіциту селену відбувається суттєве зниження Т4 та реверсивного Т3 порівняно з їх рівнем до корекції, проте обидва параметри залишаються в межах норми. Описаний біохімічний ефект впливу селену на рівні тиреоїдних гормонів не має клінічних проявів. У такому випадку більшу увагу привертає зниження активності глутатіонпероксидази, що викликає інтенсифікацію оксидантного стресу [505].

Результати досліджень, проведені J.M. Bates et al. [295], показують, що навіть при тривалому дефіциті селену активність дейодинази зберігається на рівні понад 50% майже у всіх органах, крім печінки, шкіри та матки. Причина такого явища поки що залишається невідомою. Тільки при зниженні в тканинах селену більше ніж на 80% від норми спостерігається помітне зниження активності дейодиназ.

Взаємозалежність між рівнем мікроелемента та активністю тканинних дейодиназ підкреслює важливість значення цього біотика в розвитку йоддефіцитних станів. У дослідженнях, проведених на щурах, у яких спостерігався дефіцит обох елементів – йоду та селену, було показано, що у тварин рівні Т3 та Т4 в щитоподібній залозі, рівень йоду в щитоподібній залозі, рівень Т4 в печінці і плазмі були суттєво вищі, а рівень ТТГ та маса щитоподібної залози були значно вищі порівняно зі щурами, у яких спостерігався лише дефіцит йоду. За умови комбінованого дефіциту йоду та селену спостерігався більш виражений дефіцит дейодинази в печінці та

гіпофізі порівняно з монодефіцитом йоду. Дослідниками зроблено висновок, що дефіцит селену може ускладнювати ризик розвитку та тяжкість гіпотиреозу, який виникає на фоні йодної недостатності [290].

Важливі дані взаємозалежності гіпотиреозу та селену отримані у населення Центральної Африки. Виявлено, що тяжкий йодний дефіцит у Центральній Африці проявляється високою частотою зобу (понад 80% жінок фертильного віку та дітей старше 5 років) і кретинізму. Крім того, у багатьох дітей спостерігався гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, різної тривалості та перебігу. Високу частоту мікседематозного кретинізму (частота - 1-10% населення дитячого віку) пов'язують з наявністю одночасного дефіциту селену [121]. Вважалося, що надходження в організм селену зможе покращити функціональний стан щитоподібної залози серед дітей, у яких виявлено комбінований дефіцит селену та йоду. Проте, всупереч очікуваному, результати виявились протилежними – вживання селену призвело до суттєвого зниження рівнів Т4 та реверсивного Т3. Рівні Т3 та ТТГ суттєво не змінилися. Прийом селену у дітей з мікседематозним кретинізмом викликав ще більш помітне зниження рівня Т4. Автори пов'язують такі зміни зі змінами активності дейодинази 1. Було зроблено висновок, що використання селену без одночасної ліквідації йодного дефіциту призводить до посилення гіпотиреозу [440].

Існує думка, що характерною рисою зобної ендемії, яка виникає при комбінації низьких величин йоду та селену, є дисбаланс тиреоїдних гормонів, і проявляється накопиченням тироксину з паралельним зниженням величини трийодтироніну, який зумовлює розвиток симптомів дистиреозу. Дефіцит селену погіршує прояви йодної недостатності, викликаючи не тільки тиреоїдну дисфункцію, але й індукує некротичні, фіброзні зміни в щитоподібній залозі, стимулює клітинну проліферацію [293].

Існують дані про те, що в регіоні з вираженим дефіцитом селену захворюваність автоімунним тиреоїдитом вища внаслідок зниження активності глутатіонпероксидази в клітинах щитоподібної залози. У результаті дослідження, проведеного Е.Г. Мохорт [121], в якому пацієнтам з автоімунним тиреоїдитом, що мали позитивні титри антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ/ТПО) і/або тиреоглобуліну (АТ/ТГ), призначили 200 мкг селеніту натрію щоденно протягом 3 місяців, було встановлено, що рівень АТ/ТПО значно знизився в підгрупі, яка отримувала селен, порівняно з плацебо. Авторами зроблено висновок, що селен може викликати зниження активності запалення при автоімунному тиреоїдиті, особливо у випадках тиреоїдиту з високою активністю імунного запалення, а також припустили, що такий ефект дії селену може бути використаний і при інших ендокринних автоімунних захворюваннях.

Селен та вірусна інфекція

При дефіциті селену в раціоні знижується імунітет, що проявляється підвищенням схильності до запальних захворювань та порушення імунного статусу [89].

В експериментах на тваринах встановлена дія мікроелемента на імунні процеси. Так, при введенні селену спостерігається зниження імунних реакцій до білкового антигену. При цьому однократне використання сполук у процесі первинної імунної відповіді в той же час знижує і вторинну імунну відповідь. Крім того, у щурів із селендефіцитом знижений як клітинний, так і гуморальний імунітет [36].

Існує гіпотеза [113] щодо впливу дефіциту мікроелемента на РНК-вмісні віруси різних видів. Вказується, зокрема, вірус *influenza*, мутації якого пов'язані з певними мікроелементними дефіцитами, серед них селеновим, організму господаря.

Згідно з однією з теорій розвитку СНІДу, вірус знижує вміст селену в інфікованій клітині до того часу, поки він не досягне критичного рівня, після чого відбувається відтворення вірусу. Підтримка оптимального рівня мікроелемента не тільки відновлює цю втрату та зміцнює імунну систему, додаткове його введення допомагає утримувати вірус ВІЛ в латентному стані, не дозволяючи йому розвинутись у СНІД. По суті, цей мінерал діє багато в чому подібно до деяких препаратів, запропонованих для лікування СНІДу – він інгібує зв'язану з вірусом речовину – зворотню транскриптазу. Виходячи з цього, Герхард Шраузер стверджує, що цей мінерал, можливо, є єдиною важливою біодобавкою для людей, інфікованих смертоносним вірусом СНІДу [229, 305, 457]. Вживання ВІЛ-хворими «антиоксидантного коктейлю», який містить селен, мідь, цинк та глутатіон, сприяє гальмуванню розмноження вірусу в їх організмі [113].

Висунуто припущення, що регіон первинного епідемічного поширення вірусу СНІДу можливо не випадково пов'язаний з територією країн Центральної Африки (Заїр, Руанда, Бурунді тощо), для яких є характерним поширення комбінованого селенового та йодного дефіциту [113]. Можливий механізм виникнення людського варіанта вірусу – мутація в геномі вірусу імунодефіциту мавп, яким, як і людині, притаманні дефіцит селену, з наступним переходом мутантної форми вірусу через «міжвидовий бар'єр» (наприклад, при укусі зараженими тваринами) і подальшим поширенням у людській популяції. Крім того, в літературі наводяться дані [163] щодо існування зворотнього кореляційного зв'язку між рівнем селену в ґрунтах та смертністю від СНІДу в населення обох статей всіх вікових груп та рас.

У механізмі розвитку африканської геморагічної лихоманки (Ебола) також наявний дефіцит селену [301]: в геномі вірусу – збудника цього захворювання, знайдено ген, який містить 17 кодонів селеноцистеїну. Така велика кількість селену, яка включається у вірусний білок, може призводити до різкого погіршення статусу цього елемента у господаря з подальшим розвитком глибокого оксидантного стресу.

Селен покращує здатність лімфоцитів відповідати на стимуляцію антигеном, проліферувати чи диференціювати. Прийом препаратів мікроелемента зменшує кількість циркулюючих лейкоцитів та збільшує співвідношення агранулоцитів та гранулоцитів у щурів [36].

В експериментах на тваринах показана захисна роль селену при вірусному гепатиті В. У результаті чотирирічних спостережень встановлено, що при збагаченні раціону тварин цим мікроелементом захворюваність вірусним гепатитом В зменшилась на 77,2% [163].

Селен та порушення репродуктивної функції

Стрімке зростання чисельності населення Землі та його суттєві диспропорції в різних регіонах світу на фоні значного зниження народжуваності в країнах Європи стали провідною проблемою суспільства, а тому на Міжнародній конференції у 1994 р. в Каїрі під егідою Організації Об'єднаних Націй (ООН) було прийнято акт про репродуктивне здоров'я людини як головного пріоритету для національних програм охорони здоров'я, що віддзеркалює рівень екологічного, соціального та економічного благополуччя країни [201].

Ця проблема зростала одночасно з масштабним антропогенним забрудненням навколишнього середовища. Серед різних факторів середовища існування особливу роль відіграють хімічні, які утворюють значну групу токсикантів та визначають активний антропогенний тиск на об'єкти довкілля, а відтак і на організм людини [12, 78, 205, 304, 359, 419].

Праці провідних вчених [42, 127, 160, 201] свідчать про негативний вплив низки техногенних факторів довкілля на генеративну систему людини, зумовлюючи неефективну інтеграцію біологічних процесів, спрямованих на успішне її функціонування. А тому сьогодні за активною участю зарубіжних та вітчизняних вчених – Б.А. Ревича, А.І. Нікітіна, Е.М. Білецької, Ш.Н. Галімова розвивається новий напрямок у медицині - екологічна репродуктологія, головною метою якої є екологічний моніторинг шкідливих впливів факторів довкілля, прогнозування ймовірності "поломки" генеративної системи і розробка адекватних заходів профілактики.

У контексті вищезазначеного важливим завданням екологічної репродуктології є пошук природних захисників організму, які б нівелювали наслідки техногенного пресингу на організм людини в сучасних умовах та сприяли покращенню здоров'я в цілому й репродуктивного потенціалу зокрема. До таких захисників, у першу чергу, належать речовини з антиоксидантними властивостями. І якщо роль вітаміну Е у попередженні розвитку розладів генеративної системи людини широко відома, значення селену для репродуктивної системи досить довгий час було невідомим, а сам мікроелемент залишався поза увагою наукової громадськості, хоча результати досліджень останніх років свідчать про його ключову роль у нормальному функціонуванні статевих органів [77, 89, 315, 325, 389, 471].

Так, такі патологічні зміни, як атрофія яєчок і пов'язана з нею стерильність, що раніше зараховували до проявів недостатності вітаміну Е, насправді у більшості випадків є результатом подвійної недостатності – вітаміну Е і фактору 3 – селену [36].

В експерименті на тваринах доведено, що дефіцит мікроелемента викликає порушення репродуктивної функції практично в 100% випадків. На жаль, такі дослідження на людській популяції, особливо з урахуванням біогеохімічних провінцій, досить малочисленні та суперечливі. Вагітність, навіть з фізіологічним перебігом, посилює дефіцит мікроелемента в разі його наявності, що пояснюється підвищеними втратами біотика в цей період. У жінок з ризиком переривання вагітності дефіцит селену виражений в найбільшій мірою, при цьому вагітність закінчувалась викиднем на різних строках. При дефіциті мікроелемента збільшується ймовірність чоловічого безпліддя, оскільки селену притаманні виражені захисні властивості по відношенню до сперматозоїдів та забезпечення їх рухливості [89].

М. Grabek et al. [315] наведені дані щодо впливу селену на репродуктивну функцію тварин. Так, додаткове введення мікроелемента виявилось ефективним у випадках безпліддя овець, частково у щурів, свиней і домашньої птиці. У разі дефіциту селену спостерігається загибель ембріонів у свиней, дегенерація яєчників і плаценти у корів, затримка відкладання яєць і термінів їх інкубації у птахів.

Проте, як зазначають автори, надлишок селену може негативно вплинути на репродуктивну систему, оскільки в такому разі він виступає в ролі тератогенного агента. Оскільки селен легко проникає через плаценту до молочних залоз, у новонароджених тварин, у разі надлишкового його надходження, спостерігались симптоми отруєння селеном, багато тварин мали вади розвитку при народженні.

Вплив селен-індукованого окиснювального стресу на систему окиснення і зниження рівня плодючості, народжуваності самців мишей показана в експериментальних дослідженнях Р. Kaur et al. [350]. Три окремі групи тварин протягом 8 тижнів годували дією з різним вмістом селену для створення різних рівнів окисного стресу, що здебільшого проявлялось зниженням активності антиоксидантних ферментів за умови селендефіцитної дієти (табл. 5.13), у той час як збільшення рівня надходження мікроелемента призводило до підвищення їх активності. Статус плодючості тварин вивчено з позиції рівня

Таблиця 5.13

Активність антиоксидантних ферментів залежно від рівня добового надходження селену

Показник	Рівень добового надходження селену		
	недостатній (0,02‰)	надлишковий (1,0‰)	фізіологічно адекватний (0,2‰)
Глутатіонпероксидаза	значно знижена	без змін	без змін
Глутатіон-S-трансфераза	підвищена	дещо підвищена	без змін
Глутатіонредуктаза	знижена	значно підвищена	без змін
Супероксиддисмутаза	знижена	значно підвищена	без змін

народжуваності - частка чисельності приплоду показала значне зниження репродуктивної здатності мишей-самців у селендефіцитній групі порівняно з підвищеним рівнем надходження мікроелемента. У фізіологічно адекватній групі ніяких змін у народжуваності тварин не спостерігалось. Таким чином, дані чітко вказують на вплив оксидативного стресу, викликаного зниженням вмісту селену в раціоні, на репродуктивну здатність самців.

Плацентарна недостатність, ендометрит, полікістоз яєчників та низькі рівні зачаття у великої рогатої худоби часто пов'язані з недостатнім вмістом у кормах селену та вітаміну Е, проте ізольована недостатність селену призводить до більш виражених проявів вказаних патологій [325]. Адекватний рівень забезпеченості мікроелементом впливає на нормальний перебіг процесів овуляції у великої рогатої худоби та багатоплідних пологів у овець.

Для нівелювання наслідків недостатнього надходження мікроелемента в організм тварин рекомендовано вживання селен- та вітамінзбагачених дієт наприкінці вагітності. Однак потенційна токсичність селензбагачених кормових добавок обмежує їх широке використання. Безпосереднє введення селеніту або

селенату натрію шляхом ін'єкцій забезпечує тільки короткостроковий ефект у плазмі крові.

Як у чоловіків, так і у жінок здатність до відтворення залежить від оптимального вживання селену. Селен сприяє підтриманню та подовженню сексуальної активності. Більше ніж 50% селену, що міститься в організмі чоловіків, знаходиться в сім'яних канальцях яєчок. Він втрачається з еякулятом. Тому для чоловіків, що ведуть активне сексуальне життя, потреба в цьому елементі вища, ніж для жінок.

Дефіцит селену в організмі вагітних призводить до вродженої дисплазії міокарда у дітей, порушення серцевого ритму й ризику кардіоміопатій у подальші періоди життя, остеохондропатії включно до інвалідизації [36], викликає репродуктивну недостатність [89]. В.А. Тутельяном і соавт. встановлено [77], що у вагітних жінок з селендефіцитним станом спостерігалась слабкість пологової діяльності, реєструвалась достовірно більша кількість ускладнень при пологах, були наявні більш низькі показники розвитку новонароджених порівняно з вагітними з нормальним селеновим статусом. Крім того, дефіцит цього мікроелемента є одним із факторів ризику розвитку гіпоксії недоношених дітей і виникнення у них хвороб дихальної системи.

Завдяки глибокому та всебічному вивченню мікроелементного обміну у вагітних стала зрозумілою причина синдрому «раптової» дитячої смертності (СРДС). На сьогоднішній день доведено, що в основі СРДС лежить дефіцит селену та вітаміну Е: плацентарна недостатність, надмірне використання селену бактеріями (*Escherichia coli*) для власних фізіологічних процесів під час вагітності пригнічують тиреоїдну функцію плоду, що в подальшому може призвести до СРДС. Крім того, встановлено, що вживання селену жінками під час вагітності покращує стан недоношених новонароджених [89, 357].

Концентрація селену в плазмі та сироватці крові знижується у дітей, які народились у стані хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, у дітей з біліарною атрезією та тривалою діареєю. При цьому, підтвердженням діагнозу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії у плоду може бути зниження вмісту мікроелемента нижче рівня 2,5 мг% [85].

При оцінці особливостей вмісту мікроелементів в організмі вагітних та їх транспорту від матері до плоду [438, 443] встановлено, що незалежно від рівня вживання селену вагітними, більш високі його концентрації були виявлені в пуповинній крові, ніж у крові матері, що доводить активну трансплацентарну міграцію селену до плоду. Крім того, ці дослідження показали високу захисну роль селену по відношенню до організму матері та

плоду від дії забруднювачів навколишнього середовища та складових цигаркового диму.

Взаємозв'язок між рівнем селену в організмі та його впливом на репродуктивну функцію чоловіків наглядно доведено в дослідженнях [389, 471]. Так, концентрація мікроелемента [389] була значно вищою в цілому у спермі ($53,8 \pm 22,9$ мкг L⁻¹), ніж у сім'яній рідині ($40,4 \pm 15,5$ мкг L⁻¹, $p < 0,01$). Істотний позитивний кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем селену в спермі та морфофункціональними показниками якості сперми (рис. 5.12). Вживання препаратів селену чоловіками з низьким його статусом сприяло покращенню рухливості сперматозоїдів у 56% [471].

Ще одні цікаві результати досліджень есенціальних, серед них селену та токсичних металів в генеративній системі людини отримані в роботі R.G. Hemingway [325], у процесі визначення вмісту кадмію, свинцю, селену й цинку в крові і сім'яниковій рідині 221 чоловіків, а також вивчення морфологічних особливостей сперматозоїдів і якості сперми.

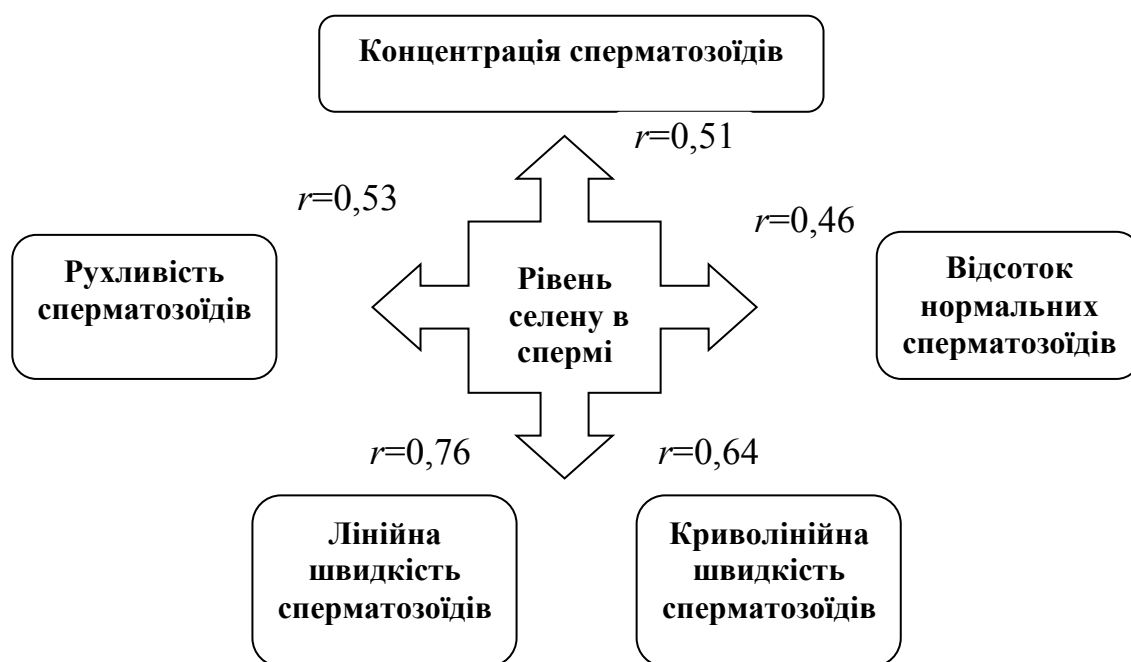


Рис. 5.12. Залежність якості сперми від концентрації селену

Встановлено, що концентрація елементів знижується у сім'яниках у послідовності: Zn>Se>Pb>Cd. Вміст мікроелементів, за винятком цинку, як правило, виявився вищим у крові, ніж в сім'яній рідині. У той же час середня концентрація цинку була практично в 30 разів вищою у спермі, ніж у крові.

Авторами отримано високий ступінь зворотної кореляції між концентрацією кадмію в крові й щільністю сперми ($r = -0,24$, $p < 0,05$) при

олігозооспермії чоловіків (щільність сперми нижче 20 млн/мл). Кадмій впливає і на низький об'єм сперми ($r = -0,29$, $p < 0,05$), що доводить негативний вплив кадмію на чоловічу репродуктивну систему.

На противагу цьому, позитивні кореляції спостерігалися між концентрацією селену й цинку в спермі, щільністю сперми у чоловіків з нормоспермією - коефіцієнти кореляції становили 0,35 ($p < 0,05$) і 0,41 ($p < 0,01$), відповідно для селену та цинку. Разом з тим, авторам не вдалося отримати суттєвих результатів стосовно впливу свинцю на показники генеративної системи.

Ми не дарма при аналізі цієї роботи зупинились на характеристиці інших біотичних та абіотичних елементів, оскільки вони, як показали проведені нами дослідження, тісно пов'язані з концентрацією селену в організмі, змінюють її, а, отже, викликають відповідні ефекти впливу на організм людини, зокрема й репродуктивні, про що йде мова у відповідному розділі «Селен та важкі метали».

Таким чином, на сьогоднішній день існує чимало доказів есенціальної ролі селену, як і цинку, для репродуктивної системи людини, особливо як антиоксидантних елементів, що нівелюють наслідки негативного впливу техногенних контамінантів у сучасних умовах.

На нашу думку, така ситуація зумовлена, перш за все, зривом внутрішніх компенсаторних механізмів під впливом агресивних факторів зовнішнього середовища – ксенобіотики здійснюють безпосередній вплив на гонади з пошкодженням статевих клітин та активацією процесів вільнорадикального окиснення, а також опосередкований вплив через центральну нервову систему, що проявляється порушенням нейроендокринної регуляції функціонування статевих органів. При цьому порушується енергетика клітини, виникають явища гіпоксії, що зумовлюють формування в організмі «адапційного синдрому», в якому головне регуляторне навантаження покладається на металоферментну систему, активною складовою яких є біомікроелементи - Zn, Se, Cu. Крім того, ці біотики беруть безпосередню участь у процесах дозрівання та функціонування статевих клітин, забезпечують нормальний перебіг всіх фаз розвитку заплідненої яйцеклітини та етапів внутрішньоутробного розвитку плоду.

Селен та інші патологічні процеси

На цей час вже існують докази важливої ролі селену в розвитку ряду патологічних станів та захворювань людини. Але вони досить обмежені кількісно, пошук закономірностей розкриття механізмів зв'язку патології з вмістом селену триває.

Так, встановлено, що дефіцит селену є тригерним фактором в етіопатогенезі епілепсії. Прийом препаратів селену знімає її напади, що рідко зустрічаються та не піддаються терапії протисудомними препаратами. При цьому хворі можуть мати як низьку, так і нормальну концентрацію мікроелемента в плазмі крові [36].

Доведено, що основною причиною розсіяного склерозу є накопичення токсичних металів в організмі. Разом з тим, ця патологія частіше зустрічається в селендефіцитних регіонах [237, 390].

При недостатності селену в раціоні і, відповідно, в організмі, виникають хвороби шкіри та нігтів, катаракта, сповільнення росту, патологія сурфактантної системи легень, порушення імунного статусу, прискорюється розвиток неврологічних порушень [89]. Як неспецифічний імуномодулятор, селен здійснює виражений лікувальний ефект при бронхіальній астмі, atopічних дерматитах [36].

Встановлено, що селеноїдні речовини сприяють синтезу білка, РНК, ДНК у клітинах і тим самим покращують адаптацію організму до несприятливих факторів. Під впливом оптимальних їх доз спостерігається покращення вуглеводно-фосфорного обміну, антигістамінний та антиалергійний ефекти.

Селен у комбінації з вітамінами А та Е захищає організм від радіоактивного опромінення. Фактором, який в цьому випадку зумовлює радіозахисний ефект селену, вважається покращення кровообігу та стабільності мембран еритроцитів. Важливим є той факт, що селен бере участь у фотолізі зорового пігменту в зовнішніх пігментах фоторецепторів і таким чином забезпечує функціонування зорового аналізатора.

Селен необхідний для роботи ренальної системи, оскільки селенодефіцит проявляється деструкцією артрофільних та ретикулінових волокон строми коркової та мозкової речовин норок.

Як зазведено Л.П. Волкотруб и соавт. [36], селен має захисні властивості при впливі на організм нітратів та нітритів, гальмуючи їх канцерогенну та ембріотоксичну дію.

У хворих на ревматизм, при вивченні вмісту селену та глутатіону в їх крові, виявлено грубі порушення в антиоксидантній системі [95].

Кістозний фіброз підшлункової залози (муковісцидоз) є, як відомо, спадковою хворобою дітей раннього віку. Клінічні та експериментальні дослідження показали, що в патогенезі цієї хвороби лежить дефіцит низки елементів, особливо селену, в перинатальному періоді розвитку дитини. Встановлено, що дієтотерапія з мікроелементом супроводжувалась

покращенням метаболізму та ендокринних функцій, добрим клінічним ефектом [378].

Виявлений зв'язок селену із захворюваннями зубо-щелепного апарату людини. Так, збагачення раціону селеном зменшило кількість випадків карієсу [36]. У ґрунтовних дослідженнях Б.П. Сучкову [193] вдалося встановити прямий статистичний зв'язок між вмістом селену в твердих тканинах зубів та показниками розповсюдженості карієсу зубів.

Л.А. Решетник и соавт. [163] вказують на можливість зменшення термінів зростання кісткових переломів при введенні препаратів селену. Як неспецифічний імуномодулятор, він дає високий лікувальний ефект при бронхіальній астмі та atopічних дерматитах.

Багатофункціональне значення мікроелемента для організму підтверджується навіть даними про зв'язок дефіциту селену з тривалістю життя людини внаслідок розвитку передчасного старіння [509].

ДЕФІЦИТ ТА ТОКСИЧНІСТЬ СЕЛЕНУ І ЙОГО СПОЛУК

Історія вивчення фізіологічного значення селену для людини тривала та суперечлива. Перші свідчення щодо його токсичності сягають глибокої давнини. Так, ще в 1295 р. Марко Поло, мандруючи по Тибету, описав випадки отруєння коней, що проявлялись відпаданням гриви та хвостів при поїданні місцевих рослин [232, 517]. Отруєння сільськогосподарських тварин та людей були описані у 1560 році Педро Симоном у Колумбії [239, 334]. На той час причина таких отруєнь була невідома, і лише в XIX столітті, після відкриття мікроелемента Й.Я. Берцеліусом у 1817 році, ці випадки було пов'язані саме з селеном. Такі захворювання домашніх тварин, як «лужна хвороба» та «сліпа вертячка», які проявлялись кульгавістю, деформацією ратиць, втратою волосяного покриву, цирозом печінки та виснаженням, ще з часів відкриття селену пов'язували з тривалим поїданням тваринами рослинного корму та зерна з аномально високим його вмістом – 5-40 мг/кг [380].

Таким чином, з часу відкриття і до середини XX століття цілі покоління вчених у своїх дослідженнях орієнтувалися лише на наявність токсичних властивостей селену. Вперше таке уявлення було поставлено під сумнів у роботі американських вчених К. Schwarz і С. М. Foltz у 1957 році. Вони встановили, що низькі дози селену запобігають виникненню множинних аліментарних некрозів у щурів, яких утримували на напівсинтетичному раціоні з контрольованим надходженням цистину й вітаміну Е [435]. З того часу почалася ера інтенсивної науково-дослідної діяльності з вивчення есенціальних властивостей селена, а обґрунтування його оптимальної дози для людини стало важливим завданням токсикології.

У процесі досліджень встановлено, що потреба в селені залежить від віку, статі, регіону проживання, стану здоров'я та фізіологічних особливостей організму. За даними ВООЗ, в селендефіцитних регіонах специфічна патологія розвивається при добовому надходженні селену до організму нижче 21 мкг для дорослих чоловіків і 16 мкг – для жінок [113, 364]. При такому або меншому рівні вживання не задовольняється навіть мінімальна базальна потреба організму в цьому мікроелементі, що може призвести до розвитку селензалежних захворювань або навіть фатальних наслідків для організму.

Недостатнє надходження селену до організму людини та тварини викликає один із різновидів гіпомікроелементозів – гіпоселеноз [354]. Специфічним його проявом у домашніх тварин та птиці є білом'язова хвороба, яка швидко зникає при введенні до харчового раціону селену [82]. Білом'язова

хвороба, яку ще називають м'язовою дистрофією, міопатією, воскоподібною дегенерацією м'язів - це тяжка хвороба тварин і птахів віком від кількох днів до 3 місяців, що характеризується порушенням білкового, вуглеводного, ліпідного та мінерального обмінів. Хвороба реєструється в багатьох країнах, але найбільш часто в США, Новій Зеландії, Англії, Австралії, Росії та проявляється сповільненням росту, втратою маси тіла, порушенням репродуктивної функції, випадінням шерсті, супроводжується функціональними, дистрофічними й некробіотичними змінами скелетної мускулатури, серцевого м'яза, кровоносних судин, печінки, нирок та інших органів. Захворювання характерне для всіх видів тварин, летальність сягає 60 % і більше [448].

У селендефіцитних районах W.J. Hartley et al. [323] виявлена тісна географічна залежність між вродженою білом'язовою хворобою та частотою безпліддя у овець (табл. 6.1), що свідчить про виражені порушення репродуктивної функції у тварин при цьому захворюванні.

Таблиця 6.1

Географічна залежність між вродженою хворобою білих м'язів та частотою безпліддя у овець

Вроджена хвороба білих м'язів	Кількість ферм	Частота безпліддя у овець, %		
		до 10	11-30	понад 30
Присутня	21	3	8	10
Відсутня	16	12	4	0

Експериментальні дослідження з додатковим введенням селеніту натрію в дозі 5 мг/добу показали, що в усіх групах тварин, що отримували селен, відсоток окоту був вищим, а безплідних овець – нижчим порівняно з контрольною групою. Крім того, у ягнят від овець, що отримували селен, хвороба білих м'язів не виявлена (табл. 6.2) [323].

Дані дослідження доводять етіопатогенетичне значення селену в розвитку вродженої хвороби білих м'язів, а також його роль у формуванні та функціонуванні репродуктивної системи тварин, у попередженні розвитку безпліддя та забезпеченні нормального перебігу пологів.

Попри це, W.J. Hartley [322] висунув припущення, що в етіопатогенезі розвитку білом'язової хвороби, поряд з дефіцитом селену, можуть брати участь інші фактори - дефіцит білків, вітамінів А, Е, кобальту, міді, марганцю,

**Вплив селену на репродуктивну функцію овець
і хворобу білих м'язів у ягнят**

Ферма	Величина окоту, %		Частота безпліддя, %		Частота хвороби білих м'язів, %	
	контроль	селеніт натрію, 5 мг/добу	контроль	селеніт натрію, 5 мг/добу	контроль	селеніт натрію, 5 мг/добу
С	60,6	94,9	31,1	7,5	37,5	0
D	55,0	86,0	24,3	11,5	22,2	0
E	70,5	93,6	26,1	6,4	12,0	0

оскільки при проведенні порівняльних досліджень вмісту селену в крові здорових новозеландських ягнят та ягнят із селензалежними захворюваннями, незважаючи на вищий вміст мікроелемента у крові здорових ягнят, статистично значущу залежність між селенспецифічною патологією та селеновим статусом організму тварин вдалося виявити не в усіх випадках (табл. 6.3).

Крім білом'язової хвороби, дефіцит селену у тварин може викликати ексудативний діатез у курчат, міопатію горлянки в індичок, атрофію підшлункової залози, пошкодження серця, аліментарний гепатит у свиней [434].

К. Schwarz і С.М. Foltz [434] показали у своїх дослідженнях, що одночасний дефіцит у раціоні тварин селену та вітаміну Е призводить до множинної некротичної дегенерації внутрішніх органів. Оскільки обидві речовини в разі адекватного забезпечення ними організму тварини попереджали розвиток вказаної патології, вчених зацікавило вивчення етіопатогенетичної ролі монодефіциту селену, за умови адекватного надходження вітаміну Е.

Низка наступних досліджень довела есенціальність селену для нормального формування та функціонування організму тварин, оскільки навіть за адекватного рівня забезпеченості вітаміном Е спостерігались різноманітні хвороби. Так, J.R. Combs et al. [375] показано, що низький вміст селену в раціоні щурів за нормального рівня вживання вітаміну Е через два покоління призводив до судинних розладів, алопеції, розвитку катаракти, сповільнення росту та порушення репродуктивної функції. У курчат, яких утримували на амінокислотній дієті з глибоким дефіцитом селену при адекватній забезпеченості вітаміном Е, розвинулась дегенерація підшлункової залози, що

вважається єдиним документально описаним пошкодженням органу в результаті неускладненого селенового дефіциту [481]. Таке захворювання спостерігали і в курчат, яких вигодовували кормом, що містив інгредієнти з селенодефіцитних провінцій Китаю, проте вираженість патологічних проявів була значно меншою. Автори висунули припущення про наявність у раціоні невідомого компонента, що пом'якшує вираженість цієї патології. Підтвердженням цьому слугує сприятливий вплив високих концентрацій (понад 300 мг/кг) вітаміну Е та інших антиоксидантів у попередженні розвитку та прогресування цієї патології [512].

Таблиця 6.3

**Концентрації селену в крові здорових ягнят
та ягнят з дефіцитом селену**

Група дослідження	Вміст селену в крові, мг/л	
	середні значення	межі коливань
Здорові ягнята з районів, де зустрічається хвороба білих м'язів	0,026	0,014-0,048
Ягнята з хворобою білих м'язів	0,016	0,006-0,033
Здорові ягнята з районів, де відсутні селензалежні захворювання	0,06	0,02-0,195
Ягнята з селензалежними хворобами	0,01	0,007-0,03

У людини внаслідок глибокого аліментарного дефіциту селену (у випадку зниження вмісту мікроелемента в харчовому раціоні нижче норми в 2-2,5 разу чи щоденного його вживання до 7 мкг) може розвинути ендемічна кардіоміопатія Кешана або синдром Кашина-Бека (остеоартропатія) [36, 163, 226]. Епідеміологічні дані свідчать, що гіпоселенози найбільш імовірно розвиваються у населення, яке проживає на територіях з вираженою недостатністю мікроелемента в ґрунтах та продуктах харчування і супроводжується низьким вмістом мікроелемента в крові, волоссі та сечі людини. До таких територій належать: м. Кешань у провінції Хейлунцян на північному сході Китаю, Східна Фінляндія, Нова Зеландія, Білорусія, деякі райони України, деякі райони північно-західної частини Росії.

Початковими ознаками селенодефіциту є: передчасна втомлюваність, часті інфекційні захворювання за рахунок зниження імунітету, підвищена

схильність до запальних захворювань, зниження функції печінки, підвищення холестерину крові, зниження опірності пухлинним захворюванням [89, 161].

Хвороба Кешана була вперше зареєстрована в 1907 році в окрузі Кешан на півночі Китаю [44], це ендемічна кардіоміопатія, яку ще розцінюють як різновид мітохондріальної кардіоміопатії [174]. За традиційними уявленнями провідна роль у патогенезі цього захворювання відводилась оксидантному стресу.

Проте в результаті досліджень, проведених M.A. Beck et al. [234], захворювання викликається ентеровірусною інфекцією (Coxsackievirus B3) на фоні глибокого дефіциту селену та недостатнього надходження кальцію з харчовими продуктами. Крім того, хелатним агентом виступає гумінова кислота. Ця гіпотеза підтвердилась виділенням від хворих людей низки патогенних вірусів, особливо Коксакі серотипу B3. Подальше введення вірусу в організм лабораторних тварин показало, що він викликає пошкодження серцевого м'яза, яке патогенетично досить подібне до такого при хворобі Кешана [363]. Аналогічних ушкоджень не спостерігали у тварин, яких заражували вірусом Коксакі стандартного «еталонного» штаму.

На основі цих даних було висунуто припущення, що вірулентність вірусу Коксакі змінюється в процесі його проходження через організм людей та тварин, ослаблених дефіцитом селену. Інфекційний компонент в етіології хвороби Кешана підтверджується відомими особливостями її розповсюдження (сезонність, сімейний характер).

Механізм вказаного явища інтенсивно досліджується на сьогоднішній день. Згідно з даними O.A. Levander et al. [363], у процесі розвитку вірусу Коксакі в умовах дефіциту селену в його геномі відбуваються мутації. Їх появу можна пояснити дією надлишкових кількостей реакційноздатних форм кисню і вільних радикалів на вірусну ДНК, яка інтенсивно реплікується. Вивчення геному «селендефіцитного» вірусу Коксакі штаму CV3/0Se⁻ показало наявність в ньому не менше ніж 6 нуклеотидних заміни порівняно з вірусом «дикого» штаму CV3/0Se⁺. На думку авторів, ці заміни здатні призвести до появи у вірусу Коксакі зазвичай не характерних для нього кардіопатогенних властивостей.

Цей процес було відтворено в лабораторних умовах у мишей, які отримували раціон з глибоким дефіцитом селену чи/та вітаміну Е. При інюкуляції цим мишам вірусу Коксакі «стандартного» штаму він набував кардіопатогенних властивостей і в його геномі виникали мутації подібні до тих, які відзначено у вірусі, виділеному у хворих з селендефіцитом. Якщо ж

той самий штам інокулювали мишам з нормальним рівнем забезпеченості селеном, то нічого подібного не відбувалося (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Вплив селену на частоту некрозів серця у мишей,
інфікованих вірусом CV3/0Se+**

Показник	Контроль	Дефіцит селену	Добавка селеніту натрію
Рівень селену в крові, мкг/л	310	30	140
Кількість випадків некрозу серця	329	2386	276

Таким чином, виявлено перший випадок, коли харчовий статус хазяїна впливає на генетичний характер патогенності вірусу. Якщо результати можна перенести на інші РНК-вмісні віруси, що викликають розвиток СНІДу, поліомієліту, онкологічних захворювань, то відкриваються унікальні можливості використання вказаних особливостей з профілактичною та лікувальною метою [172].

Зміну вірулентності вірусу Коксакі при селенодефіциті пов'язують з функцією GPX. Доказом цього слугує той факт, що аналогічний ефект спостерігали в умовах нормальної забезпеченості селеном при проходженні вірусу через організм тварин, яким давали сполуки золота - специфічного інгібітору глутатіонпероксидази, а також мишей з відключенням гену GPX [363]. Проте не виключено, що певні ланки вказаного ефекту реалізуються через дефіцит функції селенопротеїнів інших типів чи опосередковуються модифікацією активності ядерних факторів транскрипції NF-kb та AP-1[318].

Крім того, вважається, що ефект зміни вірулентних властивостей вірусів Коксакі під дією дефіциту мікронутрієнтів, відповідальних за забезпечення антиоксидантної функції, має досить широке розповсюдження та не обмежується в своїх клінічних проявах тільки однією хворобою Кешана.

Так, на Кубі, для якої такий синдром не характерний, у 1991-1993 рр. спостерігався спалах «периферійної нейропатії», етіологічно пов'язаної з вірусом Коксакі [363]. Вважається, що причиною захворювання був складний комбінований аліментарний дефіцит селену, токоферолів, β-каротину, вітаміну С та рибофлавіну на рівні, який не допускає розвиток специфічної патології для дефіциту окремо кожного мікроелемента.

Серед хворих переважають діти 2-7 років та жінки фертильного віку [448]. Клінічно захворювання характеризується аритмією, кардіомегалією та ознаками серцевої недостатності, інколи спостерігаються ознаки тромбоемболії. Ультрараструктурні зміни представлені множинними ділянками некрозу, запально-клітинною інфільтрацією, ділянками кардіофіброзу, фокальним міліарним цирозом (50%), тяжким лобарним цирозом (5%), зростанням кількості та деструкцією мітохондрій, збільшенням кількості лізосом тощо. Захворювання супроводжується високою летальністю [163]. Важливою діагностичною ознакою хвороби є низький селеновий статус організму. Так, середня концентрація мікроелемента в крові в районах, ендемічних по хворобі Кешана, становить $0,021 \pm 0,001$ мг/л, у той час, як в неендемічних районах Китаю ця величина сягає $0,095 \pm 0,088$ мг/л [464].

Виділяють чотири клінічні форми хвороби Кешана (рис. 6.1): гостра (вміст селену в сироватці крові дітей знаходиться на рівні $11,35 \pm 0,28$ мкг/л), підгостра, хронічна ($32,4 \pm 0,28$ мкг/л) та латентна ($51,2 \pm 0,86$ мкг/л) [128].

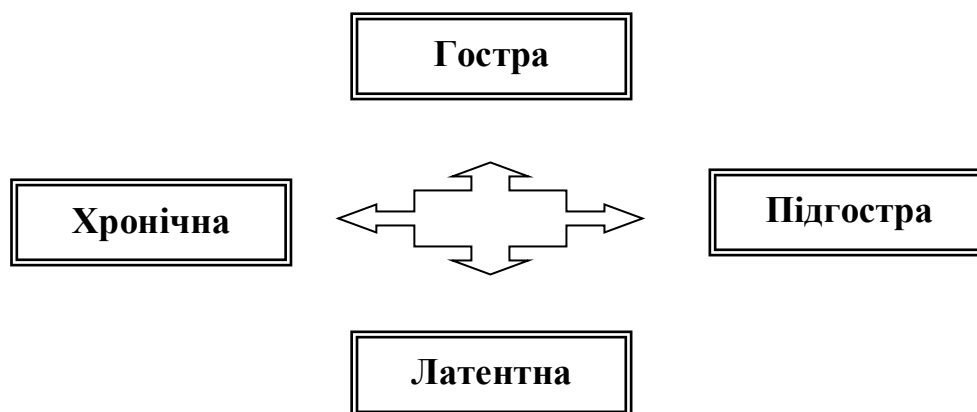


Рис. 6.1. Клінічні форми хвороби Кешана

Головними діагностичними критеріями для хвороби Кешана є такі:

1. Епідеміологічні: зустрічається в селенодефіцитному регіоні при проживанні понад 3 місяці.
2. Клінічні:
 - гостра чи хронічна серцева недостатність;
 - розширення меж серця;
 - ритм галопу;
 - аритмія (множинні шлуночкові екстрасистолії, фібриляція передсердь, шлуночкова чи надшлуночкова тахікардії);

- зміни на електрокардіограмі (атріовентрикулярна блокада, блокади правої чи лівої ніжки пучка Гіса, зміна сегмента та зубця Т, подовження інтервалу, множинні шлуночкові екстрасистоли різного походження);
- зміни рентгенологічної картини (розширення серця, зміни форми серця та легень, пов'язаних з серцевою недостатністю) [128].

Залежність хвороби Кешана від селенового статусу спонукала китайських вчених до вивчення можливості профілактичного використання сполук селену в попередженні розвитку цього захворювання серед населення, яке належить до групи ризику (діти 1-9 років, які проживають у селендефіцитних провінціях). Діти 1-5 років отримували по 0,5 мг/тиждень селеніту натрію, 6-9 років – 1,0 мг/тиждень. Результати показали (табл. 6.5), що протягом 2-х років дослідження захворюваність на хворобу Кешана у випадку вживання селеніту натрію становила 0,1-0,22%, у той час як в контрольній групі, що отримувала плацебо – 0,35-1,35% [352].

Таблиця 6.5

Вплив селену на частоту хвороби Кешана у дітей

Препарат	Рік	Кількість дітей	Число захворілих	Результат хвороби у пацієнтів, що вижили			Летальність
				перехід у приховану форму	покращення	перехід у хронічну форму	
Плацебо	1974	3985	54	16	9	2	27
	1975	5445	52	13	10	3	26
Селеніт натрію	1974	4510	10	9	0	1	0
	1975	6767	7	6	0	0	1

Отримані результати стали основою більш масштабних п'ятирічних досліджень, результати яких підтвердили ефективність профілактичного використання селену для попередження розвитку хвороби Кешана. При цьому не виявлено несприятливих ефектів впливу тривалого (протягом 3-4 років) вживання селеніту натрію у дітей, за винятком кількох випадків нудоти, що пов'язано з порушенням режиму прийому препарату (приймали не після, а до їжі). Клініко-лабораторні обстеження також не виявили негативних змін у стані здоров'я дитячого населення [464].

З дефіцитом селену пов'язаний розвиток ще одного захворювання - хвороби Кашина-Бека (уровська хвороба) – ендемічної остеопатії, що уражає переважно дітей 6-15 років. Встановлено, що серед підлітків хлопчики хворіють на неї в 2 рази частіше, ніж дівчатка. Етіологічні фактори цієї патології до кінця ще не вивчені. Вважається, що захворювання зумовлено глибоким дефіцитом селену, високою концентрацією органічних кислот (особливо фолієвої кислоти) в питній воді і ураженням зерна грибом *Fusarium oxysporum* чи *Alternaria alternata* [404]. Крім того, хелатним агентом, як і при хворобі Кешана, виступає гумінова кислота. Фолієва кислота та мікотоксини зерна пошкоджують хондроцити й активізують процеси ПОЛ. При цьому, низький вміст селену в організмі не здатний захистити клітини від ушкодження їх цими токсинами і продуктами ПОЛ [460].

Існує думка, що дефіцит йоду в селенодефіцитному регіоні і пов'язані з ним явища гіпотиреоїдизму є фактором ризику розвитку хвороби Кашина-Бека. На думку деяких авторів, найбільший внесок у дисбаланс макро- та мікроелементів вносять величини фосфатів та марганцю. Крім того, встановлено, що в уровських біогеохімічних провінціях співвідношення кальцій/стронцій та барій/стронцій більш низькі порівняно з контрольними регіонами, де уровська хвороба не зустрічається [86].

Клінічні прояви хвороби Кашина-Бека досить специфічні. Її початок поступовий [161, 163, 404], з'являється слабкість, що супроводжується болями в суглобах з порушенням їх рухливості. Першими часто ушкоджуються дрібні міжфалангові суглоби, потім у процес утягуються ліктьові, колінні, променево-зап'ясткові та гомілково-ступневі суглоби, рідше – кульшові та плечові. Можливе ушкодження грудинно-реберних з'єднань. У пошкоджених суглобах спостерігаються потовщення суглобових поверхонь, їх хрусткіт, при цьому покриття та тканини, що оточують суглоб, залишаються без змін. У тяжких випадках рух у суглобах утруднений. У процес зазвичай утягуються кілька суглобів. Захворювання прогресує впродовж кількох років, захоплюючи все більшу кількість суглобів, проте до анкілозу не призводить. У 8,9% хворих спостерігається загальна затримка росту, зумовлена як сплюсненням епіфізів кісток, так і раннім закріпленням. При переїзді в місцевість, яка геохімічно адекватна за вмістом селену в довкіллі, розвиток хвороби у людини гальмується, проте зміни кісток та суглобів, а також знебарвлення зубів залишаються вже незворотніми.

Опубліковані поодинокі дані щодо протекторного впливу певної комбінації харчових продуктів з високим вмістом білка, яка захищає організм людини при цій хворобі [128].

До захворювань, пов'язаних з поєднаним дефіцитом селену та йоду, належить ендемічний мікседематозний кретинізм [506], зареєстрований у районах Центральної Африки. Захворювання супроводжується гіпотиреоїдизмом, дефектами розумового розвитку, зумовленими ступенем його тяжкості. Вважається, що дефіцит селену призводить до зниження активності глутатіонпероксидази, що, в свою чергу, зумовлює порушення антиоксидантного захисту щитоподібної залози від дії перексиду водню. Крім того, порушується процес дейодування гормонів щитоподібної залози, що супроводжується надмірним надходженням тиреоїдних гормонів до плоду при вагітності [235].

Дефіцит селену розглядають як фактор економії йоду, але в умовах йодного дефіциту супутній дефіцит селену сприяє зниженню функції щитоподібної залози, підвищує чутливість тиреоцитів до некрозу, спостерігається зниження проліферації тиреоїдних клітин і посилення проліферації фібробластів, що сприяє розвитку фіброзу й перешкоджає відновленню тиреоїдної тканини.

Слід зазначити, що інша форма дефіциту – ендемічний неврологічний кретинізм, не пов'язаний з функцією щитоподібної залози, спостерігається в районах, де вміст селену в ґрунті не знижений, що, ймовірно, свідчить про переважно модулюючу роль дефіциту селену в етіопатогенезі розвитку цієї хвороби.

Дефіцит селену, за даними окремих авторів [161, 441], є фактором ризику виникнення та розвитку балканської нефропатії у населення Сербії. Вважається, що зумовлений недостатнім надходженням селену до організму низький рівень GPX, який спостерігається у хворих, призводить до зниження антиоксидантного захисту організму, що сприяє мутації генів на четвертій стадії ниркового морфогенезу й зумовлює морфофункціональні порушення сечовидільної системи [172].

Окрім «природних» дефіцитів селену, зумовлених аномальними біогеохімічними особливостями розподілу його вмісту на території проживання, існують так звані «артифіціальні» причини виникнення вираженого селенового дефіциту.

Перш за все, до такої групи захворювань можна зарахувати виражений селенодефіцит, що розвивається у хворих, які тривалий час знаходяться на повному парентеральному харчуванні. Клінічними та лабораторними проявами цієї патології [502] є розвиток кардіоміопатії, відчуття болю та слабкості в м'язах, надзвичайно низький рівень мікроелемента в крові, низька активність глутатіонпероксидази, підвищена активність трансаміназ та креатинінкінази. У

низці випадків може розвиватись макроцитоз та псевдоальбіноз. При введенні в парентеральну суміш селену більшість вказаних симптомів зникає через 1-3 місяці, через 6-12 місяців відновлюється колір шкіри й волосся, нормалізується активність ферментів. Хоча ефект від додаткового введення мікроелемента в парентеральну суміш очевидний, такий шлях лікування не набув широкого застосування через відсутність офіційно затверджених норм дозування та вказівки конкретної сполуки селену [224].

Ознаки селенового дефіциту спостерігаються при порушенні всмоктування в кишківнику, що характерно для хворих з фіброзом сечового міхура та синдрому мальабсорбції [237].

Вторинні прояви селенового дефіциту можуть бути пов'язані з захворюваннями, які не впливають на його метаболізм, хоча їх лікування вимагає використання низькобілкової дієти, що, в свою чергу, зумовлює надзвичайно низькі рівні надходження селену до організму. Це фенілкетонурія, хвороба «кленового сиропу», квашиоркор. Зазвичай селеновий дефіцит у цих випадках супроводжується істотним зниженням показників забезпеченості організму мікроелементом, хоча симптоми, характерні для хвороб Кешана та Кашина-Бека, відсутні [510].

На сьогоднішній день встановлено велику кількість захворювань, які негативно впливають на селеновий статус організму або призводять до його перерозподілу між різними органами та тканинами (табл. 6.6) [172].

Слід зазначити, що генетичні фактори можуть впливати на розвиток селенового дефіциту, свідченням чого є виведення вченими двох порід свиней з різним рівнем селену в крові – 75 мкг/л та 109 мкг/л при однаковому добовому надходженні елемента з харчовими продуктами [459]. Ще одним доказом ролі генетичного фактору може слугувати факт незвичайно низьких показників забезпеченості мікроелементом чотирьох членів сім'ї (батько та троє дітей), вміст селену у сироватці крові яких становив 75-86 мкг/л при середньому рівні вживання 98 мкг/день. У сім'ї по батьківській лінії спостерігались випадки смерті виключно від кардіологічних та онкологічних захворювань. Цей випадок, можливо, представляє собою приклад спадкової селендефіцитної ферментопатії (дефіцит глутатіонпероксидази) [172].

Таким чином, існує чимало наукових доказів есенціальної ролі селену для організму тварин та людини. Проте, як відомо, селен – речовина з вузьким діапазоном есенціальної та токсичної дії, він оптимально корисний у певних дозах [407, 456]. Значне збільшення рівня його вживання може призвести до станів, що називаються гіперселенозами [187, 189, 526]. Отруєння селеном можуть виникнути у лабораторних тварин, домашньої худоби і людей після

тривалого чи короткочасного вживання високих доз селену. Селен-індуковані ушкодження для людей та різних видів тварин схожі, що свідчить про однакові механізми його токсичного впливу [354].

Таблиця 6.6

Розподіл селену в елементах крові при різних захворюваннях

Стан	Se сироватки, мкг/л	Se еритроцитів, мкг/л	Se еритроцитів / Se сироватки
Норма:			
Москва	111	217	1,95
Каменськ-Уральський	100	187	1,9
СНІД	60	269	4,48
Сифіліс	48	145	3,02
Нейроцитома	63	161	2,56
Опромінені:			
Тула	86	180	2,09
Рибниково Свердловської обл.	94	178	1,9
Хірургічні хворі	79,9	150	1,88
Ішемічна хвороба серця	118	221	1,87
Атрофічний гастрит	87,4	165	1,87
Безпліддя	91	169	1,86
Імпотенція та статева слабкість	87	161	1,85
Мальабсорбція	83	151	1,82
Простатит	89	160	1,80
Атрофічний гастродуоденіт	87	151	1,74
Резекція шлунка	95	122	1,28

Розрізняють гостру, підгостру та хронічну токсичність сполук селену, що залежить від дози мікроелемента чи його сполук, тривалості їх впливу та відрізняється клінічними проявами [44].

Гостра токсичність проявляється при короткочасному вживанні високих доз елемента й швидко призводить до загибелі тварин [400]. Вона зумовлена здебільшого вживанням селену в формі, яку містять у високих концентраціях рослини-накопичувачі. Характерною ознакою гострого отруєння селеном у

тварин є «часниковий запах» внаслідок легеневої екскреції диметилселеніду [448]. Іншими ознаками гострого отруєння селеном є: гіперсалівація, блювота, діарея, утруднене дихання, тремор м'язів, порушення зору, тетанічні судоми, порушення руху та пози, прострація. Патологічні зміни включають застій у нирках та печінці, жирову трансформацію та вузловий некроз печінки, ендокардит, міокардит, петехіальні крововиливи в епікарді, дегенерацію гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура, ерозію довгих кісток. Смерть часто настає від зупинки дихання протягом декількох годин. Цей тип селенового отруєння в звичайних умовах є досить рідкісним, оскільки травоядні тварини, як правило, уникають харчуватись рослинами – накопичувачами селену. Зазвичай такі прояви спостерігають при експериментальних дослідженнях з вивчення токсичності препаратів селену [400].

За даними Робочої групи ВООЗ з вивчення селену [448], величина летальної дози селену за умови гострої токсичності залежить від багатьох факторів: форми речовини, шляху її введення в організм, виду тварин. Так, пероральна доза LD₅₀ для селеніту натрію коливається від 2,3 до 13 мг/кг маси тіла у різних видів тварин. При цьому, у щурів ця доза при внутрішньочеревному введенні коливається в межах 3,25-3,5 мг/кг маси тіла. Для одного й того ж виду LD₅₀ селеніту, селенату натрію, DL-селеноцистеїну, DL-селенометіоніну практично однакові. Значно меншу токсичність мають деякі метильовані форми мікроелемента – диметилселенід, хлорид триметилселенонію (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Гостра токсичність сполук селену у щурів
при внутрішньочеревному введенні**

Сполуки	Критерій токсичності	Токсична доза, мг/кг маси
Селеніт натрію	MDL	3,25-3,5
Селенат натрію	MDL	5,25-5,75
DL-селеноцистеїн	MDL	4
DL-селенометіонін	MDL	4,25
Диселендипропіонова кислота	LD ₅₀	25-30
Триметилселеноній хлорид	LD ₅₀	49,4
Диметилселенід	LD ₅₀	1600

Дослідженнями А.Н. Serafín Muñoz et al. [474] встановлено, що токсичність метильованих форм селену залежить від рівня попереднього надходження селену до організму тварин (табл. 6.8). Так, рівень летальності при однократному внутрішньочеревному введенні диметилселеніду в дозі 20 мкмоль/кг маси тіла щурів залежав від дози селену, що отримували тварини з

Таблиця 6.8

Залежність токсичності диметилселеніду від рівня попереднього перорального вживання селену

Доза селену у питній воді (мг/л)	24-годинна смертність, %	
	раціон А	раціон Б
0	90	90
0,1	45	30
0,5	5	0
1,0	0	0

питною водою безпосередньо перед введенням диметилселеніду. Збільшення концентрації селену в питній воді до 1,0 мг/л виявило протекторну дію по відношенню до диметилселеніду – відсутність випадків смертності експериментальних тварин на відміну від тих, які не отримували додатково селен з питною водою.

Підгостра токсичність сполук селену, яка проявляється у тварин атаксією, сліпотю, дезорієнтацією та утрудненим диханням, пов'язана з вживанням відносно високих доз мікроелемента протягом тривалого проміжку часу [400].

Надлишкове надходження помірно підвищеної кількості селену до організму тварин протягом тривалого часу (тижні, місяці) призводить до хронічних отруєнь. Рівень дієтичного селену, що здатний викликати хронічну токсичність, відрізняється у різних видів домашніх тварин (табл. 6.9) [448]. При цьому у тварин виникають виражені ознаки хронічного отруєння, так звана «лужна хвороба», характерними симптомами якої є втрата волосяного покриву, деформація та некроз ратиць, кульгавість, загальне виснаження організму, анорексія, втрата маси тіла, цироз печінки, підвищення активності трансаміназ та лужної фосфатази сироватки, зниження активності GPX [44, 340].

Таблиця 6.9

Залежність дози хронічної токсичності селену від виду тварин

Вид тварини	Вміст селену в кормі (мг/кг)	Вміст селену в крові (мг/л)
Велика рогата худоба	$\geq 5,0$	2,0
Вівці	$\geq 2,0$	0,6-0,7

Хронічна токсичність харчового селену, так само як і гостра, залежить від багатьох змінних, включаючи дозування, форми селену й тип харчування (табл. 6.10). Елементарний селен має низьку токсичність внаслідок низької його розчинності, а відтак інертності в організмі тварини та людини.

Таблиця 6.10

Залежність проявів хронічної інтоксикації щурів від дози та сполуки селену

Сполука селену	Доза (мг/кг дісти)	Клінічні прояви
Селеніт натрію	4,8	статистично значущих змін здоров'я не виявлено
	6,4	затримка росту, цироз печінки й селезінки
	8	збільшення підшлункової залози, анемія, підвищений рівень білірубіну, смерть
Селенат натрію	8	хронічний токсичний гепатит, середня тривалість життя тварин - 429 днів
	16	гострий токсичний гепатит, середня тривалість життя – 96 днів

Механізм токсичної дії селену до кінця ще не з'ясований. На сьогоднішній день встановлено [71], що ключовим аспектом токсичності сполук селену є його вплив на порушення метаболізму сірки в організмі. Заміщення сульфгідрильних груп (SH) селенгідрильними (SeH) в низці ферментів, а також при взаємодії селенітів з SN-групами цистеїну і коферменту А утворюються стабільні селенотрисульфідні комплекси, що зумовлюють

блокування важливих метаболічних шляхів, зокрема циклу трикарбонових кислот і приводять до зниження дегідрогеназної активності. Крім того, селеніти, як активні антиоксиданти, можуть блокувати метаболізм глутатіону - заміна S-S зв'язків селенотрисульфідними комплексами може привести до зміни третинної структури білків і порушення їх функціонування. У результаті первинних порушень на молекулярному рівні виникають дисфункції клітин, а відтак - органів і тканин, що, в свою чергу, викликає симптоми селенозу.

Важливим аспектом проблеми токсичності високих доз селену є свідчення окремих авторів [320, 391, 432] про порушення репродуктивної функції тварин, навіть при надходженні селену до організму у дозах, які не викликають загальних проявів токсичності. Вплив надмірної кількості селену на відтворення потомства у тварин проявляється у вигляді низької плідності, збільшенні швидкості резорбції плодів, низької життєздатності потомства, їх малої маси тіла, вад новонароджених. Досить часто наслідки токсичного впливу високих доз селену проявляються лише через кілька поколінь.

Описуючи прояви токсичності сполук селену на організм тварин, слід зазначити існування статевих відмінностей вираженості клінічних проявів селенозів [347]. Так, завдяки більш високій швидкості біосинтезу летких форм мікроелемента (наприклад, диметилселеніду), при вживанні селенату натрію тварини чоловічої статі менш чутливі до нього порівняно з жіночими особинами, в яких диметилселенід чи триметилселенонієвий іон в організмі затримується активніше та зумовлює більш високу чутливість до отруєння. Проте введення жіночим особинам андрогенів не змінює їх чутливості до селенового дефіциту.

У літературі є дані про те, що тварини можуть адаптуватись до високих доз мікроелемента. Наприклад, при вживанні вівцями 2 мг/добу селенату натрію накопичення селену органами та підвищення активності лужної та кислої фосфатаз у тварин із селеновим токсикозом були менш виражені порівняно з тваринами з районів селенового дефіциту [69]. Прогресуюче зниження накопичення мікроелемента печінкою спостерігали у щурів та свиней при хронічному вживанні високих доз селену (4,5 мг/кг) порівняно з тваринами, які одразу отримали вказану дозу. Найімовірніше, при адаптації у тварин активуються процеси утворення етильованих форм, що легко екскретуються.

Багаторічні епідеміологічні спостереження і експериментальні дані дали підґрунтя віднести селен і його різноманітні сполуки до числа високотоксичних речовин. Тому будь-які субконцентрації мікроелемента, які знаходили в організмі людини, розцінювались як ознаки отруєння. На сьогоднішній день такі погляди повністю спростовані й доведено, що селен проявляє свої токсичні

властивості тільки в разі надмірного надходження до організму, вище верхніх безпечних рівнів вживання (ВБРВ).

На сьогоднішній день ВБРВ селену, за даними Інституту Медицини НАН США та різних авторів, коливаються в межах 45-280 мкг/добу для дітей різного віку та в межах 400-1500 мкг/добу для дорослого населення (табл. 6.11). Такі відмінності ВБРВ для дорослих за даними різних авторів можна пояснити різною віковою категорією при дослідженні, а також фізіологічними особливостями організму, статтю, станом здоров'я, особливостями харчування тощо, на що вказують і автори при дослідженні більш високих значень ВБРВ селену [354]. За таких обставин, на нашу думку, слід орієнтуватись на більш низькі показники ВБРВ, зазначені Інститутом Медицини НАН США, де враховані всі вищезазначені соціальні, етнічні та фізіологічні особливості.

Таблиця 6.11

Верхні безпечні рівні вживання селену за даними різних авторів

Категорія населення	Вік,	Селен, мкг/добу
Діти	0-6 місяців	45 ¹
	6-12 місяців	60 ¹
	1-3 років	90 ¹
	3-8 років	150 ¹
	8-13 років	280 ¹
Юнаки та дорослі	13 років і старші	400 ¹
Дорослі	18 років і старші	819±126 ²
		1000-1500 ³

Примітки:

1. National Research Council recommended dietary allowances, 1980 [386];
2. Petkowski J., 1997 [407];
3. Koller L.D., Exon J.H., 1986 [354].

Серед сполук селену особливо токсичними є селеноводень та двоокис селену, менш токсичні - сполуки з металами [25]. Ступінь токсичності сполук селену значною мірою корелює з їх біодоступністю: найбільш токсичні окиснені неорганічні водорозчинні форми мікроелемента, селен з продуктів переробки зерна та селеновмісні амінокислоти, менш токсичні - відновлені малорозчинні форми [273].

За характером токсичної дії сполуки селену дещо нагадують сполуки миш'яку і чинять політропну дію з переважним ураженням печінки, нирок та

ЦНС [25, 286]. Слід зазначити, що на сьогоднішній день оцінка ступеня токсичності сполук селену для людини все ще утруднена через відсутність селективного та чутливого індикатора надлишкового надходження мікроелемента до організму [172].

Вплив високих доз селену для людини – дуже рідкісне явище. На сьогоднішній день описано небагато випадків гострого чи хронічного отруєння селеном, більшість з яких пов'язані переважно з виробничою діяльністю людини та аварійними викидами підприємств [40, 313, 333, 525].

До симптомів гострого отруєння селеном належать: подразнення верхніх дихальних шляхів та кон'юктиви, сухий кашель, виділення з носа, нудота, блювання, втомлюваність, загальна слабкість, головні болі, дратівливість, болі в животі, діарея, периферійні нейропатії, артрити, анемія, пошкодження нігтів, волосся, емалі зубів, «часниковий запах», металевий присмак у роті, бронхопневмонії [128, 333]. Інколи настає втрата свідомості, колапс. Особливо тяжко перебігає гостре отруєння селеноводнем, при якому часто спостерігається набряк легень, пневмонія, тяжкі ураження печінки та нирок [25].

Пил елементарного селену і двоокису селену може викликати подразнення шкіри й слизових оболонок носа і горла, кашель, кровотечу з носа, зниження нюху, задуху, бронхіальний спазм, бронхіти та пневмонії [267]. Іншими симптомами при гострому інгаляційному отруєнні можуть бути слюзотеча, почервоніння очей, шлунково-кишкові розлади (нудота й блювання), зниження кров'яного тиску, підвищення пульсу, головні болі, запаморочення і нездужання [448].

Н.М. Wilson [518] описано випадок отруєння 28 робітників двоокисом селену внаслідок аварії, пов'язаної з пожежею на одному з заводів селенових випрямовувачів. Початковими симптомами отруєння були відчуття стискання у грудній клітці, що супроводжувався печією та подразненням верхніх дихальних шляхів, сильним кашлем, позивами до блювання, нудотою, блюванням та їдким кислим присмаком у роті, лихоманкою, загальним нездужанням, задухою, головним болем. У гострому періоді отруєння спостерігались ознаки шоку з падінням кров'яного тиску, пришвидшенням пульсу та частоти дихання. У одного з постраждалих на наступний день після аварії було діагностовано пневмонію. Вказані симптоми спостерігались близько 7 днів після отруєння.

Внаслідок лабораторного отруєння селенистим воднем у хіміка [44] розвинувся набряк легень і довгий час утримувався ціаноз з утрудненим диханням. Протягом 22 днів при цьому спостерігався тромбофлебіт і в подальші 52 доби спостерігались ознаки ураження міокарда. Серед інших ознак

отруєння були відчуття стискання в грудній клітці з кашлем, слюзотечею, першінням у носі, задуха.

У роботі D.M. Hunsaker [333] описано летальний випадок гострого перорального отруєння селеном 24-річного чоловіка. У хворого спостерігались ознаки й симптоми типової гострої інтоксикації селеном з нудотою і блюванням, подальшим набряком легень і швидким колапсом серцево-судинної системи. Класичні ознаки гострої інтоксикації селеном спостерігались і на ЕКГ - синусова тахікардія зі зміною інтервалу ST. Токсикологічні результати підтвердили підвищений вміст мікроелемента в крові і тканинах організму.

Нещодавно D.M. Hunsaker et al. [333] проведено розслідування випадку масового отруєння населення селеном - 201 випадок у 10 штатах США. У результаті встановлено, що причиною отруєння були харчові добавки фірми "Companу А", в яких внаслідок порушення технології виробництва концентрація селену виявилась у 200 разів вищою за рекомендовану добову дозу. Проведені лабораторні дослідження показали, що середня доза спожитого селену становила 41749 мкг/добу (при рекомендованій 55-70 мкг/добу). При цьому середня концентрація мікроелемента в сироватці крові становила 751 мкг/л (при нормальному рівні до 130 мкг/л), середня початкова концентрація селену в сечі хворих становила 166 мкг/24 год (при нормальному рівні до 55 мкг/24 год). Головними симптомами гострого отруєння селеном були (рис. 6.2) діарея, втома, випадіння волосся, болі в суглобах, зміна кольору нігтів або їх крихкість, нудота. Симптоми зберігалися протягом 90 днів та навіть довше, включаючи зміну кольору нігтів (52%), втому (35%) і випадіння волосся (29%).

Хронічні отруєння селеном проявляються втратою волосся і нігтів, ураженням шкіри (почервоніння, набряк, пухирі, виразки), карієсом (плямистість, ерозії і точкові корозії), порушеннями з боку нервової системи (периферична анестезія, акропарестезія, болі в кінцівках, гіперрефлексія сухожилків, оніміння, судоми, параліч, рухові порушення) [448], катаром верхніх дихальних шляхів, бронхітом з явищем бронхоспазму, токсичним гепатитом, холециститом, гастритом, спастичним колітом, анено-вегетативним синдромом. У більш тяжких випадках хронічного отруєння мікроелементом відзначають нейроендокринні порушення, збільшення щитоподібної залози, тахікардію, зниження маси тіла, збільшення інтенсивності основного обміну. При контакті зі шкірою солі селену викликають повільно заживаючі опіки й стійкі дерматити [171]. При попаданні на шкіру двоокису селену виникає різкий біль, оніміння, висип на шкірі [25].

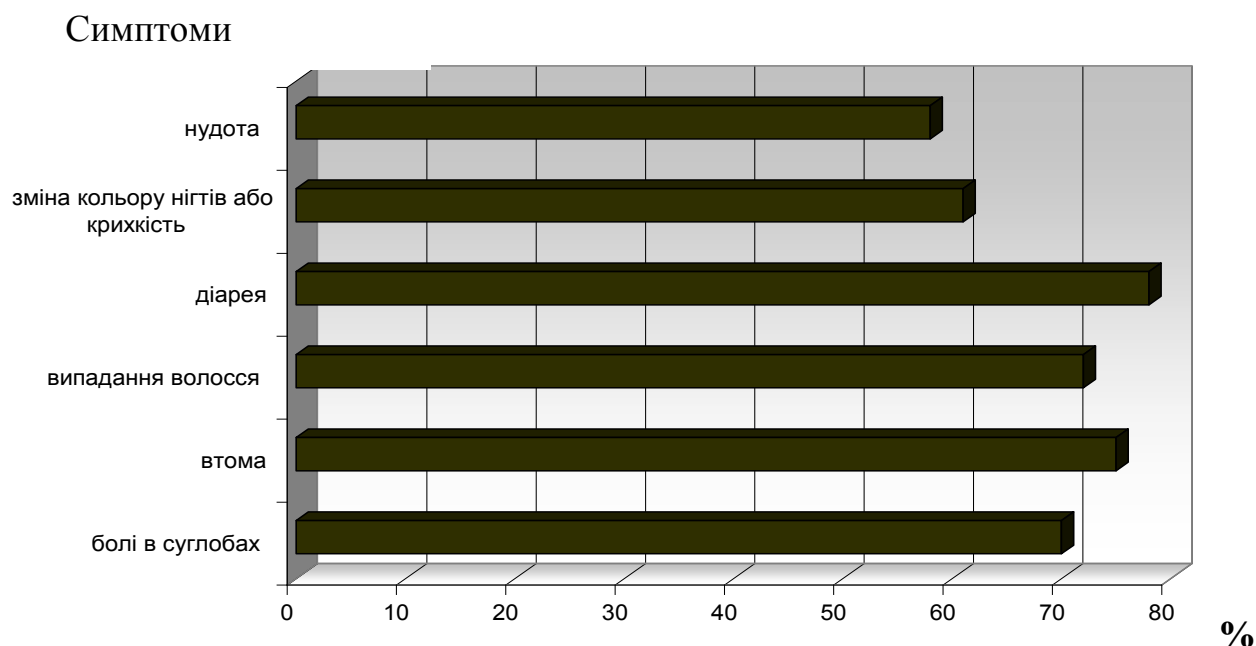


Рис. 6.2. Питома вага клінічних проявів гострого отруєння селеном

Випадок хронічної інтоксикації селеном спостерігали понад 20 років тому в окрузі Еньши в провінції Хубей у Китаї [297]. У постраждалого вона супроводжувалась деформацією нігтів та випадінням волосся і нігтів, при цьому волосся ставало сухим та ламким, висипами на шкірі з інтенсивним зудом, на поверхні нігтів виникали білі плями та тріщини.

Таким чином, гостре чи хронічне отруєння селеном та його сполуками характеризується тяжким клінічним перебігом з вірогідністю летальних наслідків. Тому, на нашу думку, з практичної точки зору досить доречно в цьому розділі навести загальні заходи невідкладної допомоги в разі гострого отруєння сполуками селену.

Перш за все в такому випадку слід дотримуватись головних принципів невідкладної терапії при отруєннях будь-якої етіології [107, 141, 182, 197] за таким алгоритмом (рис. 6.3).

При інгаляційному гострому отруєнні сполуками селену постраждалого слід негайно перенести в тепле приміщення, що добре провітрюється, чи на свіже повітря, очі промити 2% розчином гідрокарбонату натрію, цим же розчином прополоскати горло. Закапати в кон'юнктивальний мішок ока 0,5% розчину дикаїну, в ніс - кілька крапель 2% розчину ефедрину або 0,05% розчину нафтизину, внутрішньом'язово ввести 1 мл 1% розчину димедролу чи 2,5% розчину піпольфену. Для заспокоєння кашлю рекомендується кодеїн (0,015 г) або лібексин (0,1 - 0,2 г). При втраті свідомості чи колапсі слід застосувати 1 мл 1% розчину мезатону внутрішньовенно крапельно, 1 мл 0,06%

корглікону внутрішньовенно, 60 - 90 мг преднізолону з 20 мл 40 % розчину глюкози, 2 мл 0,2% норадреналіну на 1 л 5%-ного розчину глюкози. Для підтримання серцевої діяльності слід внутрішньом'язово ввести кордіамін (0,06% - 1 мл), кофеїн (10% - 1 мл). При судомах показано вітамін В, 1,5-10 мл 25% розчину сульфату магнію внутрішньом'язово. При токсичному набряку легень рекомендується преднізолон - 30-60 мг внутрішньовенно з 20 мл 40% розчину глюкози (при необхідності повторити), 100-150 мл 30% розчину сечовини внутрішньовенно або 80-100 мг лазиксу, інтенсивна антибіотикотерапія, внутрішньовенно 20 мл 40% розчину глюкози з 500 мг аскорбінової кислоти, аерозолі за допомогою інгалятора (1 мл димедролу + 1 мл ефедрину + 5 мл новокаїну), при відсутності інгалятора ці ж препарати вводять парентерально в звичайних дозах. Постраждалому слід забезпечити спокій, тепло [25].

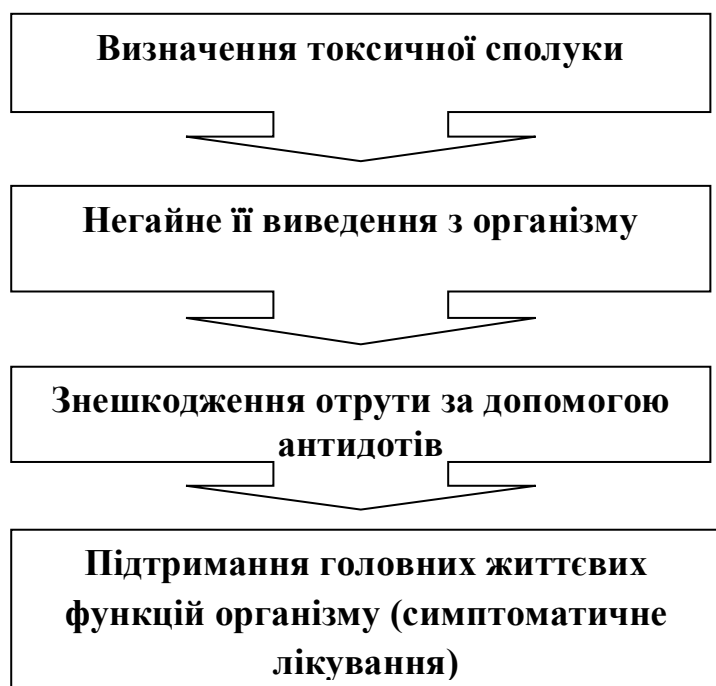


Рис. 6.3. Алгоритм надання невідкладної допомоги при отруєннях

При пероральному отруєнні проводять промивання шлунка через шлунковий зонд, якщо постраждалий у свідомості – викликають блювання [141]. Перед рефлексним викликанням блювоти або прийомом блювотних засобів рекомендується випити кілька склянок гідрокарбонату (питної соди) або 0,5% розчину калію перманганату (розчин блідо-рожевого кольору), теплий розчин кухонної солі (2-4 чайних ложки на склянку води). Як блювотні засоби використовують корінь іпекакуани, розчин гірчиці. Для кращого виділення сечі призначають сечогінні засоби. Через шлунковий зонд після промивання шлунка слід ввести сольові проносні препарати, серед яких найбільш ефективними є

англійська (сірчанокіслма магнезія) і глауберова солі: 20-40 г на 1/2 склянки води. При беззондовому промиванні шлунка проносний засіб доцільно запити 2-3 склянками води.

Важливий етап терапії при отруєнні будь-якими токсичними речовинами – це прийом адсорбентів та антидотна терапія [182]. Як універсальний адсорбент використовують активоване вугілля (в порошкоподібному стовченому вигляді до 0,5-1 г/кг), ентеросгель, сорбекс, ентеросорб. Ефективним засобом є тіосульфат натрію в/в з розрахунку 3 мл/кг 30% розчину протягом доби, антидот Стржижевського (в 100 мл води розчиняють 0,5-0,7 г сірчистого натрію, 0,1 г їдкоого натру, 0,38 г магнію сульфату і 1,25 г гідрокарбонату натрію). Використовувати унітіол, ЕДТА, як при отруєнні важкими металами, деякі автори не рекомендують, оскільки утворюється більш отруйний порівняно з селенвмісною сполукою хелатний комплекс.

Після прийому всередину адсорбентів слід призначити потерпілому обволікуючі засоби, які захищають слизову оболонку шлунка і кишківника від хімічного пошкодження і гальмують всмоктування токсичних сполук селену. Застосовують збиті яєчні білки, білкову воду (1-3 яєчних білка на 0,5-1 л води), молоко, рослинні олії тощо.

Активну детоксикацію організму проводять у спеціалізованих токсикологічних центрах. Застосовують форсований діурез (протипоказання до проведення водного навантаження - гостра серцево-судинна недостатність (набряк легенів) або ниркова недостатність), гемодіаліз, гемосорбцію [107].

При лікуванні отруєння сполуками селену важливим етапом є проведення реанімаційних заходів згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Медицина невідкладних станів" [197] та симптоматичного лікування, спрямованого на підтримку тих функцій і систем організму, які найбільш постраждали від впливу токсичних сполук.

Отруєння вимагають уважного спостереження та догляду за потерпілим для проведення своєчасних заходів проти загрозливих симптомів. У разі зниження температури тіла або похолодання кінцівок хворих укутують теплими ковдрами, розтирають, дають гарячі напої. При асфіксії в коматозному стані видаляють тампоном блювотні маси з порожнини рота і зіва, відводять язик язикотримачем та вставляють повітровід, при значній слинотечі підшкірно вводять 1 мл 0,1% розчину атропіну. При порушенні дихання центрального походження проводять штучне дихання методом «рот в рот», закритий масаж серця, в подальшому - штучне апаратне дихання, оксигенотерапію. При токсичному набряку легень постраждалому вводять преднізолон по 30 мг до 6 разів на добу внутрішньом'язово, великі дози аскорбінової кислоти, хворому

призначають аерозолі за допомогою інгалятора (1 мл димедролу + 1 мл ефедрину + 5 мл новокаїну), при гіперсекреції підшкірно - 0,5 мл 0,1 % розчину атропіну, проводять інтенсивну антибіотикотерапію, оксигенотерапію. У разі розвитку гострої пневмонії важливою є рання антибіотикотерапія (щодня внутрішньом'язово не менше 2000000 ОД пеніциліну і 1 г стрептоміцину).

При зниженні артеріального тиску потерпілим призначають внутрішньовенне крапельне введення плазмозамінних рідин, гормональну терапію, а також серцево-судинні засоби. У разі гострої серцево-судинної недостатності вводять в/в 60-80 мг преднізолону з 20 мл 40% розчину глюкози, 100-150 мл 30% розчину сечовини або 80-100 мг лазиксу, проводять оксигенотерапію. У випадку розвитку больового шоку при опіку стравоходу і шлунка - знеболюючі і спазмолітичні засоби (2% розчин промедолу - 1 мл підшкірно, 0,1% розчин атропіну - 0,5 мл підшкірно), при стравохідно-шлунковій кровотечі - місцево на живіт міхур з льодом, внутрішньом'язово - кровоупинні засоби (1% розчин вікасолу, 10% розчин глюконату кальцію).

Досить часто при отруєннях розвиваються гостра ниркова та печінкова недостатність. У комплексі лікувальних заходів при нирковій недостатності проводиться внутрішньовенне введення глюкозо-новокаїнової суміші, а також злужнення крові внутрішньовенними ін'єкціями 4% розчину натрію гідрокарбонату. Проводять постійний контроль за кількістю введеної рідини й обсягом виділеної сечі, призначають дієту №7. У разі розвитку гострої печінкової недостатності потерпілому призначають дієту №5, медикаментозна терапія включає призначення метіоніну в таблетках до 1 г/добу, ліпокаїну в таблетках 0,2-0,6 г/добу, вітамінів групи В, глютамінової кислоти в таблетках до 4 г/добу, проведення гемодіалізу.

З метою попередження трофічних ускладнень проводять постійну заміну вологої білизни, обробку шкірних покривів камфорним спиртом, регулярну зміну положення хворого в ліжку, підкладання під виступаючі ділянки тіла (крижі, лопатки, стопи, потилицю) ватно-марлевих валиків.

У разі потрапляння токсичних сполук селену на шкіру чи слизові оболонки, їх видаляють великою кількістю води - фізіологічним розчином, слабкими лужними (питної соди) або кислими розчинами (лимонної кислоти і т.п.).

При хронічній інтоксикації селеном та його сполуками в першу чергу проводять заходи щодо попередження подальшого їх надходження до організму, проводять симптоматичне лікування, спрямоване на підтримку функцій найбільш постраждалих від токсичного впливу систем організму – серцево-судинної, дихальної системи, шкунково-кишкового тракту, печінки, нирок [25, 182].

СЕЛЕН ТА ВАЖКІ МЕТАЛИ

Проблема "додаткового" до природного фону надходження металів у середовище проживання людини, особливо в промислових регіонах, пов'язана з науково-технічним прогресом, який потребує постійного залучення до технологічної переробки природних ресурсів [2, 97, 98]. Процеси видобування, збагачення та переробки корисних копалин, виплавка чавуну та сталі, коксохімічні, машинобудівні та хімічні підприємства, численні види транспорту тощо є потужними джерелами техногенних викидів у довкілля. Ці викиди в атмосферу, водоймища, ґрунт збільшують вміст металів у навколишньому середовищі [11, 18]. Останні з продуктами харчування, водою і повітрям можуть надходити в організм, забруднюючи внутрішнє середовище людини. При цьому слід зазначити, що на сьогоднішній день більшість спеціалістів вважають вміст забруднювачів у біосубстратах більш показовим, ніж при зовнішній характеристиці [23, 114, 159, 252, 493].

Метали та їх сполуки широко використовуються у народному господарстві, науці та техніці, а також у щоденному житті людини. Індустріалізація суспільства характеризується високими темпами росту промислового виробництва, приводить до розширення і збільшення споживання природних ресурсів. Якщо на початку століття використовували 19 хімічних елементів, то у його середині - 100, з яких 70 – метали. Це призвело до якісно нового техногенного забруднення довкілля, зокрема сполуками важких металів [18, 98, 106].

Важкі метали (ВМ) належать до пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища, а згідно з даними ВООЗ, вони посідають третє місце за ступенем небезпеки для людини. Термін «важкі метали», який характеризує широке коло забруднюючих речовин, здобув широке поширення останнім часом. У різних наукових працях вчені по-різному трактують значення цього поняття, в зв'язку з чим кількість елементів, які належать до вказаної групи, широко варіює [23, 114]. Як критерії приналежності до групи важких металів використовуються різні характеристики: атомна маса, щільність, токсичність, розповсюдженість у природному середовищі, ступінь включення в природні та техногенні цикли. В окремих випадках під визначення важких металів підпадають і металоїди, як, наприклад, миш'як [201]. Проте, здебільшого до вказаної групи належать елементи з високою відносною атомною масою, яка ототожнюється з високою токсичністю. Відповідно [114]

до групи ВМ належать більше 40 елементів із значною відносною атомною масою та відносною густиною більше – 6 г/см³ (мідь, кадмій, свинець, ртуть, хром та ін.).

Загальноприйняте фахівцями розподілення металів на токсичні та нетоксичні досить умовне. Цинк, мідь, залізо, кобальт, хром, нікель та ін. (всього 15 елементів) визнані есенціальними, тобто життєважливими.

Проте прогрес сучасної науки дозволяє припустити поступове поповнення цього переліку іншими металами. Так, традиційно токсичні елементи - кадмій, свинець, ртуть, миш'як, олово, рубідій можуть виступати в ролі активаторів чи інгібіторів активності низки ферментів, тобто претендувати на есенціальність [86]. Наприклад, у лабораторних дослідженнях А.М. Reichlmayr-Lais et al. [417] показана роль дефіциту свинцю у порушенні жирового обміну та затримці росту молодих щурів. Дефіцит кадмію в раціоні призводить до затримки росту і статевого дозрівання експериментальних тварин [246]. Незначні концентрації ртуті потрібні для процесів кровотворення [114].

Таким чином, незважаючи на той факт, що більшість досліджень свідчать про токсичність вказаних металів, навіть за низьких концентрацій, дані сучасних експериментальних робіт вказують на наявність у них певних есенціальних властивостей та, можливо, в майбутньому дозволять зняти тавро токсичності.

З екологічних та токсиколого-гігієнічних позицій найбільше значення мають ті ВМ, які найширше використовуються у виробництві і внаслідок накопичення їх у навколишньому середовищі та впливу на значні контингенти людей створюють небезпеку з точки зору їх біологічної активності та токсичних властивостей. До них належать свинець, ртуть, кадмій, цинк, вісмут, кобальт, нікель, мідь, олово, ванадій, марганець, хром, молібден [18].

Метали – особливі речовини, їм притаманні певні специфічні властивості, а саме:

- це природні сполуки, але їх розповсюдженість тісно пов'язана з діяльністю суспільства;
- це речовини подвійного біологічного значення залежно від кількості – біотики та абіотики для людини;
- ВМ накопичуються та депонуються в організмі, у зв'язку з чим більшість з них мають тривалий час біологічного напіввиведення і віддалені наслідки для людини;
- ВМ входять до структури клітин, ферментів, гормонів, беруть участь у функціональних процесах діяльності нервової, серцево-судинної, імунної та інших систем організму.

У зв'язку з вищевказаним, збільшене або недостатнє надходження металів до організму може бути чинником розвитку функціональних порушень та захворювань населення [23, 176, 183, 201, 256, 314, 498, 519].

Виходячи з вищезазначеного, цілком зрозуміло, що ВМ суттєво впливають на стан здоров'я людини, причому з протилежних позицій. Есенціальні, з одного боку, надзвичайно важливі для нормального функціонування систем і органів, а абіотичні - викликають порушення нормальної роботи організму і, як наслідок, призводять до різних захворювань [263, 387, 405, 496].

Ми не даремно зупинилися на короткій характеристиці ВМ, адже більшість з них вже на етапі надходження до рослини у вигляді розчинних сполук починають взаємодіяти з елементом, якому і присвячена ця праця – мікроелементу селену. Хімічно активні розчинні форми селену здатні взаємодіяти з металами, утворюючи нерозчинні комплекси, що знижують його біологічну доступність. На усіх подальших міграційних ланцюгах, починаючи з ґрунту й закінчуючи людським організмом, селен постійно взаємодіє з ВМ прямо чи опосередковано, проявляючи синергізм, або, навпаки, антагонізм, що призводить до зменшення його концентрації в різних живих організмах. Утворенням біологічно недоступних сполук селену з металами пояснюється здатність останніх викликати вторинну недостатність селену і блокувати синтез глутатіонпероксидази навіть при вживанні раціонів, що містять адекватну кількість мікроелемента [5, 52].

Селен, як зазначають R.A. Rimerman et al. [422], є природним захисником від токсичності ВМ у біологічних системах. Більшість інформації про взаємодію селену з металами пов'язана з його впливом на токсичність ВМ та на тканинний або субклітинний їх розподіл.

Аналіз численних літературних даних дозволяє виділити можливі механізми захисної дії селену по відношенню до токсичності ВМ, головними ланками якого є утворення нерозчинних комплексів з металами, активація антиоксидантного захисту організму від впливу ВМ, пришвидшення метаболізму ВМ з утворенням нетоксичних сполук, їх перерозподіл та виведення з організму (рис. 7.1). Селен, наприклад, може ініціювати елімінацію чи транспортування неактивних сполук, як у випадку з кадмієм, двовалентною ртуттю, сріблом, талієм тощо.

Тому, на наш погляд, стислий опис взаємодії селену з найбільш розповсюдженими ВМ на території України є необхідним кроком до розуміння значення цього біотика для нормальної життєдіяльності організму й залежності селенового статусу ще й від таких компонентів довкілля, як ВМ.

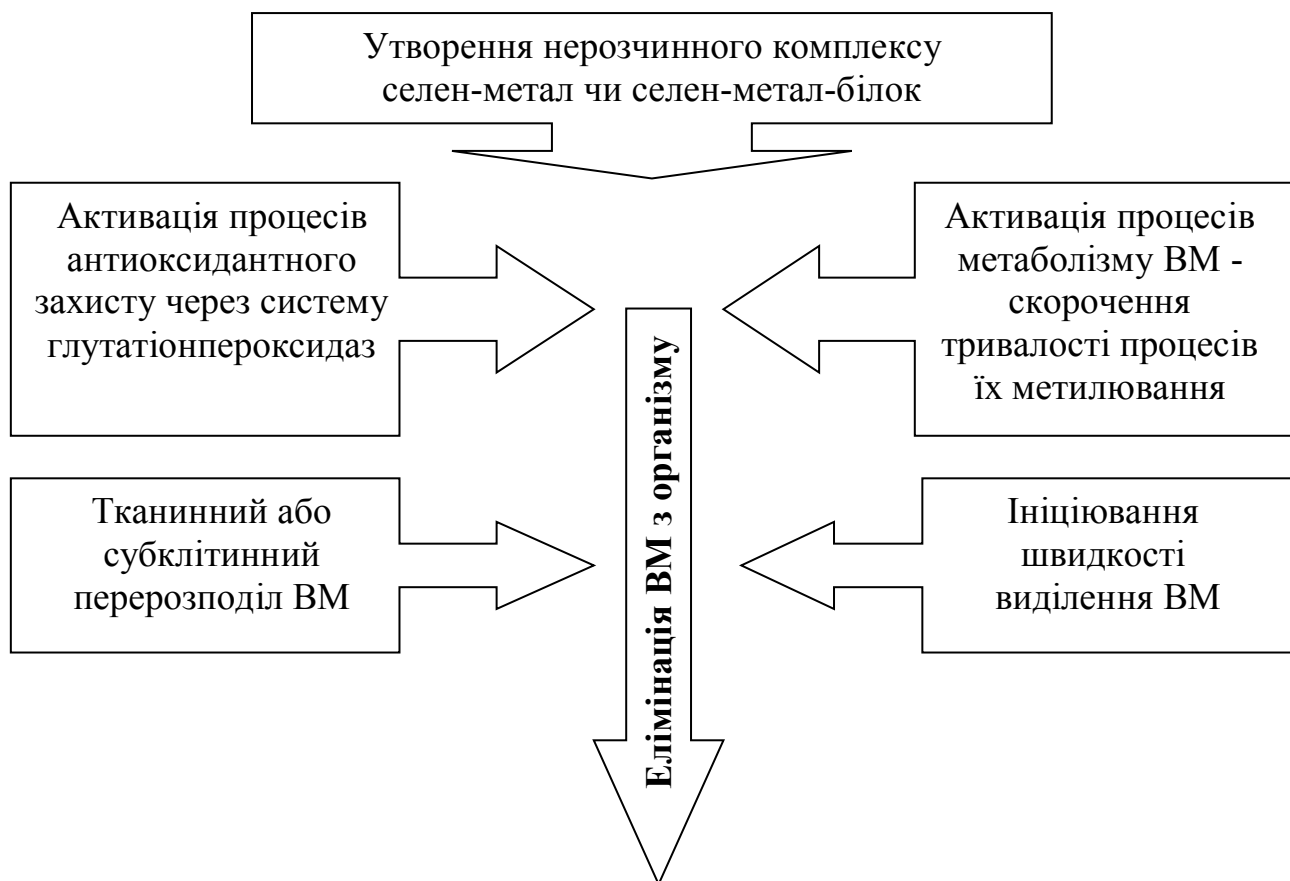


Рис. 7.1. Механізми захисної дії селену при впливі ВМ

У першу чергу зупинимося на характеристиці бінарних систем селен-кадмій, селен-свинець, селен-миш'як, селен-ртуть, оскільки вказані токсичні ВМ набули широкого розповсюдження в об'єктах довкілля та зумовлюють забруднення внутрішнього середовища організму людини та тварини, що може стати причиною розвитку низки патологічних станів [18, 281, 373, 469, 479].

Селен та кадмій

На сьогоднішній день існує чимало експериментальних досліджень, присвячених вивченню взаємодії селену та кадмію. Так, у дослідженнях U. Lindh et al. [367] встановлено захисний ефект селену по відношенню до кадмію в експерименті на щурах, яким протягом тридцяти днів інтраперитонеально вводили солі цих мікроелементів. Висновки вчених базувались на результатах ядерної мікроскопії препаратів печінки та нирок, в яких не виявлено патологічних проявів кадмієвої токсичності.

Взаємодія кадмію та селену показана в дослідженнях I.S. Jamall et al. [341], в яких 2 групи щурів протягом 7 тижнів отримували раціон, що містив 0,1 або 1,0 мкг селеніту натрію. Одночасно піддослідні тварини отримували 0

або 200 мкг хлориду кадмію. У кінці експерименту аналізували активність GPX та вміст кадмію в нирках та печінці. Завдяки експерименту встановлено, що введення кадмію викликало значне зниження активності GPX в нирках та печінці щурів, активацію процесів ПОЛ. Максимальна активність GPX спостерігалася у щурів, які отримували 1,0 мкг селену з їжею без додавання кадмію. Вміст кадмію в нирках щурів знаходився в межах 250 - 700 мкг/г, в печінці – 400-700 мкг/г.

Ефект впливу двох неорганічних форм селену досліджували A.H. Serafin Muñoz et al. [474] на міцелії *Pleurotus Ostreatus*, в культуру якого додавали солі кадмію та срібла як ізольовано, так і в різних комбінаціях та дозах. Ступінь токсичності останніх оцінювали за визначенням малонового діальдегіду (МДА) та загальних біомаркерів ПОЛ. У результаті встановлена позитивна кореляція між концентрацією МДА і кадмієм ($r = 0,78$, $p = 0,001$), у той час як ефект впливу срібла був менш значним ($r = 0,46$, $p = 0,05$). Захисна роль селену щодо метал-індукованого окисного пошкодження виявилася залежною від ступеня окиснення елемента у живильному середовищі. Сильний позитивний ефект спостерігався в міцелії, до якого додавали кадмій (II) та селен (IV) (кореляція між МДА та селеном в цьому випадку становила: $r = -0,71$, $p = 0,01$), що автори пов'язують з можливою внутрішньоклітинною взаємодією селену й кадмію. Під дією срібла (I), захисний ефект селену (IV) був менш помітним (кореляція між МДА і селеном становила: $r = -0,61$, $p = 0,05$), достовірного захисного ефекту Se^{6+} проти токсичної дії кадмію та срібла не було встановлено.

За припущеннями R.W. Chen et al. [261], захисний ефект селену по відношенню до кадмію пов'язаний з переключенням останнього з білків-мішеней з низькою молекулярною масою до білків з більш високою відносною молекулярною масою. Проте селен не викликає такого переключення при введенні перорально, тому механізм, за допомогою якого селен протидіє токсичності кадмію за звичайних умов, дотепер ще не до кінця з'ясований [403].

Важливі результати щодо захисного впливу селену отримано при експериментальному кадміозі в дослідженнях Г.М. Ерстенюк [70]. Дорослим щурам вводили хлорид кадмію в дозі 1200 мкг/кг маси протягом 10 днів, при цьому селеніт натрію вводили в дозі 30 мкг/кг маси тіла. Проведені авторами гістологічні дослідження печінки піддослідних щурів вказують на зростання деструктивних та дистрофічних процесів у гепатоцитах при кадмієвій інтоксикації. При цьому спостерігалось зниження активності церулоплазміну плазми крові у тварин. Оцінка в динаміці корекції кадміозу селеном свідчить про впорядкування печінкових пластинок у часточках, розширення капілярів між ними, що спостерігалось вже на 7 добу селенової корекції. Протягом

наступних двох тижнів морфологічні зміни динамічно змінювались на користь нормалізації гістоструктур печінки, при цьому відбувалась деградація глибоких деструктивних та дистрофічних проявів, нормалізація стану гепатоцитів, синусоїдних гемокапілярів і сполучної тканини навколо печінкових часточок. Позитивна динаміка виявлена і для церулоплазміну – її повне відновлення до показників тварин контрольної групи на 21-28 добу.

Селен в цьому випадку, як припускають автори, діє як гепатопротектор, подібний до інших з антирадикальним впливом, має різнобічний позитивний вплив на функціональний стан печінки, стимулює синтез антиоксидантів білкової та ліпідної форми.

Епідеміологічні спостереження взаємозв'язку селену та інших ВМ досить обмежені. Так, цікаві дослідження проведені на 130 колишніх працівниках хлоратнокалієвого виробництва та виробництва нітратних добрив [422], 61,5% з яких були курцями і 16,2% ніколи не палили. У результаті встановлено, що паління цигарок значно підвищує вміст кадмію в сечі та крові при одночасному зниженні концентрації селену в крові, що підтверджується коефіцієнтами кореляції.

Вміст селену та кадмію в крові жінок, що палять під час вагітності, особливості їх взаємодії та транспорту від матері до плоду показана в праці М. Kantola et al. [443]. Активне паління матерів призвело до більш високих рівнів кадмію в плаценті, підвищення надходження селену з крові в плаценту та, відповідно, зниження його рівня в крові. Тобто, можна припустити, що, поряд з зазначеними вище процесами селенового захисту організму від кадмієвої інтоксикації, в разі вагітності включаються інші механізми захисту, пов'язані безпосередньо з захистом плоду та перерозподілом селену в організмі матері. Так, збільшення вмісту кадмію в крові призводить до зростання його концентрації в плаценті, що свідчить про активацію безпосередньої токсичної дії кадмію на плід. У цей час збільшується транспорт селену до плаценти, де, ймовірно, зумовлює активацію антиоксидантного захисту та блокує активність кадмію шляхом утворення нерозчинних сполук, що в результаті знижує надходження останнього до організму плоду.

В іншій групі жінок, які не палять [443], встановлено більш високі показники селену в крові при значно нижчих рівнях кадмію в плаценті порівняно з вагітними, що палили. Така ситуація може бути зумовлена тим, що за умови помірного надходження кадмію до організму процеси блокування активності кадмію відбуваються вже на етапі його всмоктування та надходження в кров і, таким чином, рівень надходження кадмію до плаценти, а відтак і до плоду, досить низький.

У проведених нами дослідженнях також встановлено існування кореляційного зв'язку в бінарній системі селен-кадмій у різних об'єктах [78]. Так, між вмістом селену та кадмію (табл. 7.1) у харчових раціонах мешканців промислового регіону виявлено взаємозв'язок середньої сили та від'ємного напрямку ($r=-0,31$, $p<0,05$). Аналогічні достовірні дані щодо взаємозв'язку від'ємного напрямку між цими елементами отримано і для сироватки крові ($r=-0,35$, $p<0,01$). При цьому для водного середовища не виявлено будь-яких взаємодій між вказаними елементами.

Таблиця 7.1

Взаємозв'язок у бінарній системі селен-кадмій в об'єктах довкілля та біосередовищах

Об'єкт дослідження	Коефіцієнт кореляції (r)	Достовірність (p)
Вода питна	-0,03	>0,05
Харчові раціони	-0,31	<0,05
Сироватка крові	-0,35	<0,01

На основі отриманих даних можна припустити, що за умови відсутності органічного компонента в середовищі відношення між вказаними елементами нейтральні, а вже при потраплянні до живих організмів (рослини, тварини, людини) вони починають конкурувати в процесі всмоктування, зв'язування з білками-переносниками тощо. Головним у механізмі захисної дії біотики по відношенню до кадмію, згідно з отриманими нами результатами та даними літератури, є, ймовірно, утворення біологічно інертних кон'югатів - білкових сполук зі співвідношенням кадмій:селен – 1:1 та посилення їх елімінації з організму. Активація селензалежних антиоксидантних ферментів, найімовірніше, відіграє другорядну роль у процесах детоксикації сполук кадмію в організмі.

Таким чином, результати вивчення взаємодії між селеном та кадмієм свідчать про їх антагонізм та розширюють наше розуміння біологічних функцій селену і дають можливість виділити селен як потенційний елемент для зниження кадмієвої токсичності в організмі [526].

Селен та свинець

В умовах глобального розповсюдження свинцю вченими активно проводиться пошук альтернативних засобів зниження його токсичної дії на організм людини. Одним з таких напрямків є активація антиоксидантного

захисту, важливою складовою якого, поряд з іншими мікроелементами та вітаміном Е, є селен. Тому вченими у різних країнах вивчаються особливості взаємодії свинцю та селену для виявлення можливої протекторної ролі останнього й використання отриманих даних для фармакологічної корекції токсичної дії свинцю.

На цей час існує чимало доказів антагоністичних взаємодій свинцю та селену в експериментальних умовах на лабораторних тваринах [262, 319, 475, 493]. Так, ефекти комбінованого впливу селену та свинцю вивчалися на мишах [255]. ICR-мишам вводили внутрішньочеревно 10 мкмоль/кг ацетату свинцю та підшкірно 0, 1, 10, 25, 50 або 75 мкмоль/кг селеніту натрію протягом 35 днів. У результаті авторами встановлено, що спільне введення селену і свинцю збільшило відсоток виживання і активізувало ріст тварин. При введенні лише свинцю в еквімолярних кількостях спостерігалось збільшення його концентрацій у печінці та підшлунковій залозі, а також його зниження в кістках. Введення селену у дозі 75 мкмоль/кг призвело до значного зниження рівня накопичення свинцю в печінці, легенях, селезінці, м'язах, крові, кістках. Встановлено, що спільне введення свинцю і селену не впливає на розподіл селену в тканинах, за винятком введення великих доз селену, коли спостерігалось збільшення його накопичення в печінці, нирках, підшлунковій залозі, легенях та крові. Свинець в основному виділяється з калом, при цьому введення селену істотно збільшує його елімінацію.

Ще одним кроком до вивчення впливу свинцю на метаболізм селену стала експериментальна праця американських вчених [361], в якій у гострих та хронічних дослідженнях самцям щурів вводили підшкірно свинець у фізіологічному розчині і через 10 хв. 2 мг/кг радіоактивного Se чи селеніту натрію. Крім того, вони отримували дієту, що містить 10 мг/л селеніту або селенату натрію відповідно. Результати досліджень свідчать, що свинець пригнічує виділення летких сполук селену легенями, збільшує його концентрацію в нирках.

Ефект накопичення свинцю, його ушкоджуючу дію на ДНК і захисну роль селену в цьому процесі вивчали [522] на клітинах крові мишей трьох поколінь. Піддослідних тварин розділили на чотири групи: контроль, групи із вживанням свинцю (ацетат свинцю), групи із вживанням селену, групи з комбінованим вживанням свинцю та селену у дозі 1 мкг/мл та 0,25 мкг/мл відповідно. Результати показали, що вплив свинцю у дозі 1 мкг/мл не приводить до серйозних пошкоджень клітин особин першого покоління. Разом з тим, спостерігався значний негативний вплив на клітини в особин обох статей другого і третього поколінь, що свідчить про суттєвий ефект накопичення свинцю в організмі, починаючи з другого покоління. Крім того, додаткове

введення селену за умови свинцевої інтоксикації супроводжувалась істотним та достовірним захисним ефектом по відношенню до клітин організму тварин з другого покоління.

Захисні властивості селену по відношенню до токсичної дії свинцю на генетичний апарат показані I. Chakraborty et al. [258] на щурах жіночої статі, яким вводили ацетат свинцю в концентрації 2,5 мг/100 г маси тіла. Деякі тварини також отримували селеніт натрію в концентраціях 0,012, 0,024, 0,031, та 0,047 мг/100 г. Гостра дія оцінювалась при введенні 20 мг/100 г ацетату свинцю та 0,188 мг/100г селеніту, який вводили відразу або за 1 годину до чи після солей свинцю. Кластогенні ефекти при одночасному введенні свинцю та селену були знижені, проте несуттєво. Найбільш ефективний захист спостерігався в разі введення 0,024мг/100 г дози селеніту. Автори припускають, що антагонізм діє тільки відносно свинцю, який знаходиться у доступному стані в крові та призводить до хромосомних аберацій у кістковому мозку. При введенні селену в організм тварин через 1 годину після введення ацетату свинцю захисний ефект не спостерігався, всі щури загинули так само, як і у випадку введення селену за 1 годину до впливу свинцю. Автори вважають, що селен проявляє свої захисні властивості по відношенню до свинцю в разі хронічної свинцевої інтоксикації невеликими дозами.

Важливою експериментальною роботою з вивчення взаємодії селену та свинцю є дослідження С.М. Галачієва [41], в якому в умовах хронічного експерименту на щурах тривалістю 12 міс. вивчалась токсична дія ацетату свинцю в дозі 30 мг/кг маси тіла, захисний ефект селеніту натрію в дозі 0,4 мг/кг та окису цинку в дозі 5 мг/кг маси тіла.

Результати експериментального дослідження представлені в таблиці 7.2 і свідчать, що введення селеніту натрію на тлі свинцевої інтоксикації послаблює токсичну дію свинцю, що підтверджується достовірним підвищенням виживання і приросту маси тіла щурів у динаміці експерименту та зниженням тяжкості анемії. Застосування окису цинку виявило більш слабкий протекторний вплив по відношенню до загальнотоксичної дії свинцю, що проявилось лише в останні місяці експерименту. Крім того, свинцева інтоксикація призвела до підвищення активності вільнорадикальних реакцій і пригнічення системи антиоксидантного захисту, причому під його впливом відбувалися порушення у функціонуванні як ферментативних, так і неферментативних механізмів підтримки окисного гомеостазу.

Аналіз отриманих результатів показує, що первинною реакцією системи антиоксидантного захисту в умовах підвищеної генерації вільних радикалів був перехід на більш високий базальний рівень адаптації, підтвердженням чого може служити більш високий рівень активності СОД та підвищення

концентрації тіолових груп у крові щурів 2-ї групи в кінці 3-го місяця експерименту. Подальший вплив свинцю призвів до зриву адаптаційних механізмів, що проявилось в пригніченні активності СОД і ГП, а також зниженні концентрації тіолових груп у динаміці експерименту. Це супроводжувалося активацією ПОЛ, про що свідчить підвищення накопичення МДА в сироватці крові. Необхідно відзначити, враховуючи токсикокінетику свинцю, що істотну роль у цих процесах відіграють його кумулятивні властивості.

Таблиця 7.2

Вплив ацетату свинцю, селеніту натрію та окису цинку на щурів в умовах експерименту

Показник	Групи досліджень			
	1	2	3	4
	контроль	ацетат свинцю, 30 мг/кг	ацетат свинцю, 30 мг/кг + селеніт натрію, 0,4 мг/кг	ацетат свинцю, 30 мг/кг + окис цинку, 5 мг/кг
Вживання тварин, %	85,0	42,5	67,5	55,0
Маса тіла в кінці експерименту, г	349,1±9,7	275,0±6,4	306,5±4,6	294,8±4,0
Приріст маси тіла, % до вихідної маси	102	56,9	76,8	68,6
Рівень гемоглобіну, г/л	146,92±1,87	85,80±2,39	100,30±4,02	96,70±4,48
Кількість еритроцитів, x10 /л	6,65±0,15	4,02±0,19	4,89±0,27	5,03±0,38

Додавання селеніту натрію або окису цинку суттєво знижувало активність ПОЛ на тлі свинцевої інтоксикації, підтвердженням чого є більш низькі концентрації МДА в сироватці крові щурів 3-ї і 4-ї груп, порівняно з тваринами 2-ї групи. Селеніт натрію, крім того, перешкоджає пригніченню активності СОД і ГП на фоні свинцевої інтоксикації, що проявлялося більш високими показниками активності цих ферментів у щурів 3-ї групи при порівнянні з показниками активності у тварин 2-ї групи.

Таким чином, авторами показано, що селеніт натрію перешкоджає пригніченню активності СОД і ГП на тлі хронічної свинцевої інтоксикації за рахунок детоксикації перекису водню і органічних перекисів у процесі окиснення відновленого глутатіону. Захисний ефект селену по відношенню до свинцю проявляється і гістологічно, оскільки дистрофічні процеси в каналцях нефронів були найменш виражені у щурів, які отримували додатково селеніт натрію, що, очевидно, зумовлено антиоксидантними властивостями останнього, оскільки концентрація свинцю в нирковій тканині у щурів 2-й і 3-ї груп була приблизно однаковою. Таким чином, селен у складі ГП є потужним природним антиоксидантом та здатен захищати клітини, а відтак і організм у цілому від свинець-індукованого окисного стресу.

Епідеміологічних досліджень щодо вивчення взаємодії селену та свинцю, на відміну від експериментальних даних, вкрай мало. Так, визначення взаємозв'язку свинцю та селену проведено у Польщі на дитячому контингенті населення [338]. Досліджували концентрацію свинцю в цільній крові, селену - в сироватці крові, а також рівень селенопротеїну Р та глутатіонпероксидази. Результати показали наявність від'ємного зв'язку між вказаними мікроелементами, так само як і між свинцем та селенвмісними білками.

В епідеміологічних дослідженнях нами встановлено існування взаємозв'язку середньої сили та зворотного напрямку між селеном та свинцем у харчових раціонах ($r=-0,35$, $p<0,05$) та сироватці крові ($r=-0,60$, $p<0,001$) мешканців урбанізованих територій (табл. 7.3) [137]. При цьому, у сироватці

Таблиця 7.3

Взаємозв'язок мікроелементів

Об'єкт дослідження	Коефіцієнт кореляції, r	Похибка коефіцієнта кореляції, m_r	Значення критерію Ст'юдента, t	Достовірність коефіцієнта кореляції, p
Харчові раціони	-0,35	0,144	2,46	0,05
Сироватка крові	-0,60	0,06	10	<0,001

Примітки:

r - коефіцієнт кореляції;

m_r - похибка коефіцієнта кореляції;

t_r – критерій Ст'юдента;

p – достовірність коефіцієнта кореляції

крові величина конкурентної взаємодії більш виражена, що може бути зумовлено, з одного боку, характером антиоксидантної системи – людина належить до видів з високою її активністю, з іншого – нівелюванням результатів конкурентної взаємодії вказаних мікроелементів у тваринних продуктах, відсутністю їх у рослинних, де адаптаційно-компенсаторні механізми захисту від токсичної дії ВМ суттєво відрізняються від таких в організмі тварин.

Таким чином, селен проявляє захисний ефект по відношенню до свинцю, на відміну від кадмію, за рахунок його участі у процесах антиоксидантного захисту у складі ГП. Інші механізми – конкурування за активні центри ферментів, утворення неактивних комплексів та зниження всмоктування свинцю у ШКТ, ймовірно, відіграють другорядне значення.

Селен та ртуть, миш'як

Селен проявляє захисну дію по відношенню до органічних та неорганічних сполук ртуті [244, 302, 477], що зумовлено утворенням в організмі неактивного комплексу Se-Hg, оскільки метилртуть може розщеплюватись з утворенням вільних радикалів [217]. Ртуть може інгібувати різноманітні антиоксидантні ферменти, зв'язуючи селен та переводити його в неактивну форму, активує перекисне окиснення ліпідів.

Захисна роль селену по відношенню до ртуті показана в дослідженнях U. Lindh et al. [367], в яких після 30-денного інтраперитонеального введення піддослідним щурам солей селену та ртуті гістологічних проявів ртутної інтоксикації організму не виявлено, на відміну від щурів, яким вводили лише солі ртуті.

Ще одним прикладом антагонізму селену та ртуті можуть бути результати дослідження на морських ссавцях [511]. Ці тварини відомі своєю низькою чутливістю до впливу ртуті, і селен може брати безпосередню участь у цьому захисті. Щоб краще зрозуміти механізми, за допомогою яких селен може перешкоджати отруєнню ртуттю, автори досліджували вплив селеніту натрію на клітинну проліферацію та загибель клітин (апоптоз, у тому числі і некроз) у культурі клітин нирок плямистого дельфіна (Sp1K клітини) у контролі та в разі дії хлориду ртуті. У праці чітко показано ефекти впливу селену залежно від часу введення препарату.

Так, паралельне введення в культуру клітин 80 мкмоль Na_2SeO_3 показало повний захист від зменшення проліферації клітин, індукованого введенням 20 мкмоль HgCl_2 . Попередня обробка з Na_2SeO_3 збільшила захисні властивості селену, введеного через деякий час у поєднанні з ртуттю, проте попередня обробка сама по собі не забезпечує захист від ртуті, що введена в культуру

клітин самостійно, без додаткового введення препарату селену. Крім того, Na_2SeO_3 , введений після впливу хлориду ртуті, не показав істотного захисного ефекту. Ці дані свідчать про те, що одночасне введення Na_2SeO_3 і HgCl_2 має важливе значення щодо захисної дії препаратів селену проти хлориду ртуті в клітинах Sp1K, яке зумовлене зв'язуванням ртуті селеном. Це підтверджується результатами експерименту, в якому заздалегідь приготовлені розчини ртуті й селену проявляли менш виражену цитотоксичність на культурі клітин, ніж приготовлені безпосередньо перед введенням. Крім того, розвиток індукованого хлоридом ртуті апоптозу в клітинах Sp1K було попереджено одночасним введенням препаратів селену.

У дослідженнях L.C. Levander et al. [361] вивчали вплив інших токсикантів - миш'яку та ртуті - на концентрацію селену в організмі. Як показали дослідження, миш'як та ртуть знижують виділення летких сполук селену легенями, підвищують рівень мікроелемента в нирках. Ртуть призвела до значного збільшення рівня селену в селезінці та зниження екскреції елементу з фекаліями. Миш'як спричиняв суттєве збільшення виділення селену з жовчю – у тварин, які отримували тільки селен, виділялося близько 1% від дози в жовчі за 1 годину, у той час як у тварин, які отримували одночасно миш'як і селен, виділяються понад 20% дози селену в тому ж інтервалі.

Аналізуючи літературні джерела [244, 302, 319, 367, 511], ми спробували виділити основні механізми взаємодії селену та ртуті, а саме:

1) іон ртуті зв'язується з селеном з утворенням біологічно інертного комплексу Se-Hg, що здебільш спостерігається за умови підвищеного рівня надходження ртуті до організму. При чому така реакція відбувається лише в разі одночасного надходження обох елементів. За умови додаткового введення селену після введення ртуті комплексоутворення не відбувається, оскільки ртуть вже включається у різні метаболічні процеси. У разі, якщо підвищені концентрації ртуті потрапляють за звичайного вмісту селену в організмі, кількість таких комплексів мінімальна, і в такому випадку включаються інші механізми захисту від ртутної інтоксикації;

2) селен, як важлива складова системи антиоксидантного захисту, самостійно або в складі активного центру ГП може протидіяти ртутьіндукованому перекисному окисненню ліпідів, що спостерігається в звичайних умовах у разі помірного надходження токсиканту. Інші антиоксиданти, наприклад вітамін Е, можуть виконувати таку ж функцію, тобто цей механізм не є виключно селенспецифічним;

3) селен збільшує швидкість метилювання елементарної ртуті і її розподіл. Ця реакція залежить від характеру антиоксидантної системи. У видів з низькою активності ГП швидкість окиснення ртуті досить низька, що може

спричинити її накопичення в головному мозку і призвести до фатальних наслідків для організму.

Миш'як також є антагоністом селену [89, 319, 403]. Одночасне введення ховрахам Na_2SeO_3 та солей миш'яку значно зменшує частоту вад розвитку ембріонів, викликаних арсенітом натрію [172, 253].

Виражений захисний ефект селену по відношенню до миш'яку та кадмію наглядно представлено в дослідженнях R.E. Holmberg et al. [329], в яких на ховрах показано зниження токсичного ефекту сульфату кадмію (2 мг/кг маси) та арсеніту натрію (20 мг/кг) у разі введення селеніту натрію (2 мг/кг) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Вплив селену, миш'яку та кадмію на частоту загибелі ембріонів та вад розвитку у золотистих ховрахів

Показник	Хімічні сполуки чи їх комбінації				
	Na_2SeO_3	Na_2AsO_3	$\text{Na}_2\text{AsO}_3 + \text{Na}_2\text{SeO}_3$	CdSO_4	$\text{CdSO}_4 + \text{Na}_2\text{SeO}_3$
Загальна кількість ембріонів	86	177	144	115	82
Кількість резобованих ембріонів	5	62	28	24	2
Кількість ембріонів з вадами розвитку	0	86	28	59	3
Частота, %:					
- вад розвитку	0	49	19	51	4
- вад розвитку чи/або резорбції	6	84	39	72	6

При дослідженні селен-, ртуть- та миш'яковмісних білків тканини печінки риби із забрудненої ртуттю області Ваншан, провінції Гуйчжоу (Китай), було встановлено існування антагонізму між вказаними елементами – селеном, з одного боку, та ртуттю і миш'яком, з іншого. Крім того, автори припускають, що селен і ртуть, оскільки їх досить часто фіксували в одних функціональнозалежних групах, можуть бути залучені в одні й ті ж метаболічні процеси [366].

Трансплацентарна міграція низки мікроелементів, її закономірності та особливості проаналізовано в дослідженнях серед японських жінок (рис. 7.2) М. Sakamot [427]. Авторами встановлені коефіцієнти кореляції Hg, Pb, As, Cd, Se між материнськими й пуповинними еритроцитами, які показали, що вплив цих елементів на організм плоду (за винятком Cd) знаходиться в тісній залежності від вмісту елементів у організмі матері. Між селеном та ртуттю в материнських еритроцитах, на відміну від еритроцитів пуповинної крові, виявлено позитивну кореляцію. Se/Hg молярне співвідношення виявилось нижчим у пуповинній крові, ніж у материнській, що дозволило авторам припустити існування менш вираженого захисного ефекту селену по відношенню до сполук ртуті у плодів, ніж в організмі матері, що може бути зумовлено незрілістю систем, які забезпечують антиоксидантний захист, включають адаптаційні механізми в організмі дорослих.

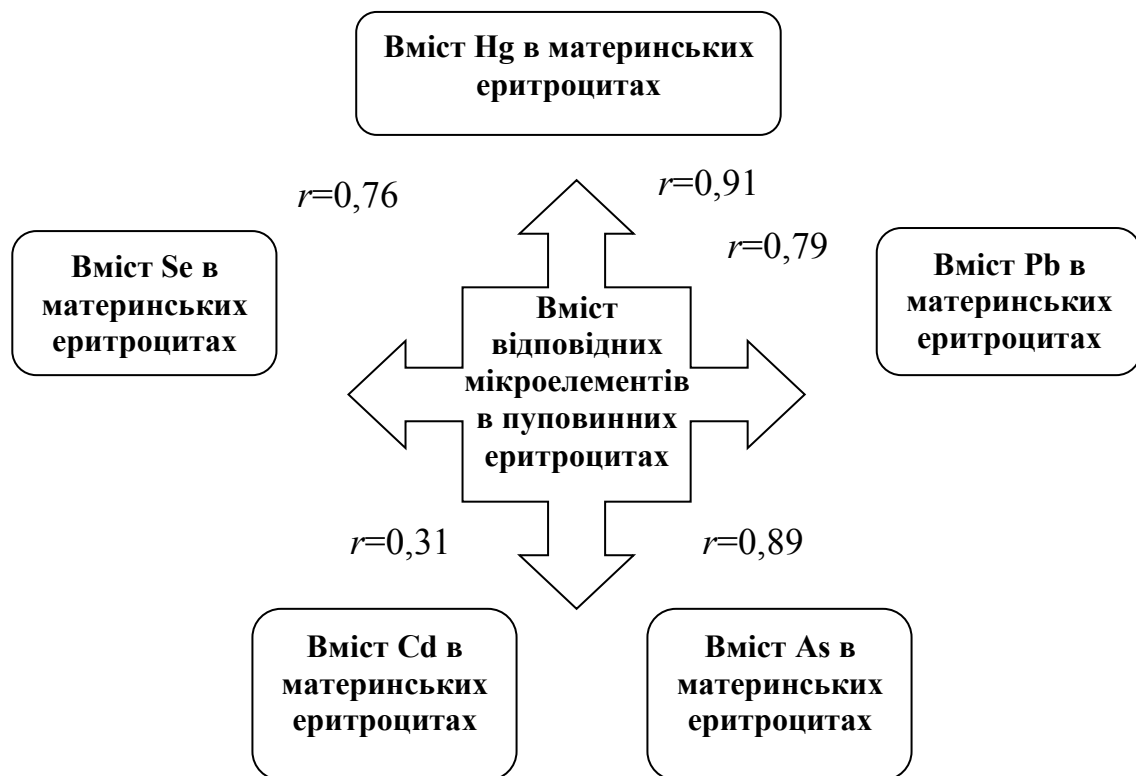


Рис. 7.2. Залежність вмісту мікроелементів в організмі плоду від їх вмісту в організмі матері

Селен та інші токсичні метали

Взаємодію селену та інших металів вивчали у дослідженнях на щурах [504], яким, при адекватному рівні забезпеченості селеном та вітаміном Е додатково протягом 10 тижнів вводили ацетат срібла (3000 мг/кг корму), хлорид кобальту (500 мг/кг), чотирихлористий телур (500 мг/кг), ванадій

(200 мг/кг). Показано, що введення срібла призводить до загибелі тварин з патоморфологічними ознаками некрозу печінки й серця. Крім того, у тварин виявлено високі рівні селену в печінці та надзвичайно низькі показники активності глутатіонпероксидази крові. Додаткове введення ванадію призвело до істотної затримки росту тварин, смертності, а також розвитку ентериту й циститу. Виражених ознак дефіциту селену та вітаміну Е не виявили при додаванні інших металів, однак виявлено мікроскопічні ознаки некрозу серцевого та скелетних м'язів у 50-65% тварин у разі додавання кобальту та телуру, у деяких випадках – при додаванні ванадію.

Введення тваринам телуру [504], крім того, призводить до зниження активності глутатіонпероксидази крові з 4 тижня експерименту. Ймовірно, механізм токсичної дії телуру пов'язаний з порушенням функції селеновмісних білків, зокрема, з утворенням у клітині оксидантного стресу, викликаного інгібуванням активності GPX. Швидкість акумуляції ^{121}Te -телуру гепатоцитами щурів *in vitro* значно вища, ніж ^{75}Se -селеніту при еквімолярному співвідношенні елементів і не залежить від надлишку того чи іншого компонента. Гель-хроматографія підтвердила факт зв'язування телуру цими білками, які легко включають мітку ^{75}Se . Відновлення білків меркаптоетанолом, а також попередня обробка клітин циклогексимідом не впливає на інтенсивність зв'язування ^{121}Te . Очищений препарат глутатіонпероксидази накопичує ^{121}Te *in vitro* так само, як і в інтактній клітині. Інкубація телуру з пероксидазою інгібує її здатність каталізувати глутатіонзалежне відновлення перекису водню [172, 242].

Селен певною мірою захищає організм від негативного впливу талію (у цьому випадку особливу роль відіграє ще й дефіцит вітаміну Е) [89]. Талій пригнічує виділення летких сполук селену легеньми та нелетких нирками, збільшує рівень мікроелемента в печінці та нирках.

Виявлена зворотня кореляція між вмістом селену та хрому. Недостатня кількість біотика в організмі щурів призводить до відкладення заліза в нирках та печінці, а вітамін Е та селен забезпечують антиоксидантний захист при надмірному навантаженні організму залізом. Відзначено, що при недостатності кобальту живі організми більш чутливі до недостатності селену [36].

У дослідженнях A.G. Abdel Rahim et al. [214] аналізували вплив заліза (20-500 мг/кг) на обмін селену в організмі шляхом вивчення його поглинання та розподілу, а також активності GSH-Px та встановили, що залізо у звичайних концентраціях суттєво не впливає на метаболізм селену в організмі щурів, особливо за умови селенадекватного харчування.

Таким чином, підсумовуючи дані літератури й результати власних досліджень, можна зробити такі висновки щодо особливостей взаємодії селену та токсичних ВМ:

- характер взаємодії залежить від ступеня токсичності ВМ, чим вона вища, тим активніше вони вступають у хімічні реакції і, відповідно, активніше реагує і селен, що призводить до зниження його концентрації в організмі навіть за відносно низьких рівнів надходження ВМ, таких як Pb, Hg, As, Cd, у той час як елементи з високим порогом токсичності, наприклад Fe, за звичайних умов не впливають на концентрацію селену;
- особливості взаємодії селену та ВМ зумовлені біологічною природою останніх – схожість структури атомів окремих ВМ з атомом селену, вони мають високу афінність по відношенню до сполук сірки, а, отже, конкурують за активні центри низки ферментів, що характерно для Pb, Te, As;
- реакційноздатні метали, такі як Cd, Hg, As, Pb, Ag, взаємодіють з селеном з утворенням нерозчинних комплексів, які швидко виводяться з організму, тим самим знижуючи наслідки інтоксикації. Здебільшого такі комплекси утворюються в разі надмірного надходження ВМ до організму;
- селен, як важлива складова антиоксидантного захисту, прямо чи опосередковано через ГП здатний перешкоджати чи переводити в неактивний стан вільні радикали, які утворюються внаслідок активації ПОЛ під впливом таких ВМ, як Pb, Hg, деякою мірою Cd, As тощо.

Селен та біотичні метали

Внаслідок впливу ксенобіотиків на організм порушується енергетика клітини, виникають явища гіпоксії, що зумовлюють формування в організмі «адаптаційного синдрому», в якому головне регуляторне навантаження покладається на металоферментну систему, активною складовою якої є біомікроелементи - Zn, Se, Cu. Про селен більш детально описано в попередніх розділах. Що ж стосується цинку та міді, такі ВМ наявні в активному центрі мідь-цинковмісних СОД, що є ключовими ферментами антиоксидантної системи клітини. Крім того, цинк, зворотно зв'язуючись з сульфгідрильними групами білкових молекул, зокрема і ферментів, здатний захищати їх від пошкодження вільними радикалами, ВМ. Слід відзначити також здатність цинку ініціювати синтез металотіонеїнів, які зв'язують надлишок ВМ в організмі, сприяючи його детоксикації [41].

Таким чином, вивчення особливостей взаємодії між цими мікроелементами представляє значний інтерес та є досить перспективним науковим напрямком для можливості використання есенціальних

мікроелементів як протекторних агентів по відношенню до токсичності низки ксенобіотиків.

Більшість даних щодо взаємодії селену та цинку свідчать про їх синергізм, ймовірно зумовлений участю в процесах антиоксидантного захисту у складі ферментів. Так, Н. Blessing et al. [339] припускають, що механізм їх взаємодії може бути пов'язаний з участю селену в окисненні тіолових груп металотіонеїнів, тим самим сприяючи участі цинку у виконанні основних своїх функцій.

Одночасне введення щурам неорганічних форм селену та цинку призводить до зниження концентрації селену в серці та печінці, в той час як у плазмі, легенях, головному мозку, селезінці та яєчках рівень мікроелемента залишався незмінним [270]. Попри це, у дослідженнях J. Chmielnicka et al. [524] комбіноване введення хлориду цинку й селенату натрію призвели до збільшення концентрації селену в головному мозку, селезінці, нирках, крові, легенях і серці. Рівень цинку збільшився в кишечнику, крові, печінці, нирках, селезінці, мозку й легенях. При цьому значно знизилось виділення цих мікроелементів з сечею, а цинку, крім того, ще й з калом. Встановлено, що утримання цинку організмом при введенні неорганічних форм селену збільшується в 2 рази [265].

У курчат високі дози цинку (100-2000 мг/кг) на фоні прийому адекватних кількостей селену (0,1 мг/кг) [172], викликають підвищення активності селензалежної глутатіонпероксидази в підшлунковій залозі, проте цей показник не змінюється в плазмі. Зі збільшенням дози цинку з 40 до 1000 мг/кг знижується утворення малонового діальдегіду у щурів, що може бути пов'язано зі збільшенням активності GPX.

Експериментальні дослідження свідчать про можливість конкурентної взаємодії селену та міді за рахунок подібної їх афінності до транспортних білків і, таким чином, надлишок одного елемента приводить до заміщення чи вивільнення іншого [486]. Так, введення тваринам неорганічних форм селену в кількості 0,7 мг/кг маси тіла (що у 8,8 разу вище порівняно зі звичним раціоном) приводило до різкого зниження концентрації міді та активності церулоплазміну в плазмі при вживанні як низьких, так і високих доз міді (6,5 мг/кг та 100-200 мг/кг відповідно).

Іншим прикладом конкурентної взаємодії вказаних елементів можуть слугувати дослідження L.S. Jensen et al. [343], в яких смертність курчат, що вживали високі дози селену, знижувалась при введенні міді в кількості 1000 мг/кг, та навпаки, високі концентрації міді (500 мг/кг корму) виявились менш токсичними у курчат, які отримували селен у кількості 40 мг/кг корму. Зі

збільшенням кількості селену в кормі курчат збільшується кількість міді в печінці. У курчат, які утримувалися на адекватній по селену дієті (0,2 мг/кг), при додаванні міді в кількості 800-4000 мг/кг спостерігалися випадки ексудативного діатезу, м'язової дистрофії та смерті. Додавання селену в корм (0,5 мг/кг) виключало випадки ексудативного діатезу та попереджувало подальшу загибель курчат.

A.G. Abdel Rahim et al. [214] встановлено, що навіть високі концентрації міді (200 мг/кг) в раціоні не змінюють величину абсорбції і загальний рівень селену в організмі, проте призводять до його перерозподілу між різними тканинами. Крім того, високі концентрації міді зумовлюють зниження активності GSH-Px в печінці, яєчках, нирках та крові.

Таким чином, експериментальні дані свідчать, що коли один з елементів знаходиться у надлишковій кількості, обидва стають менш доступними для організму, що, можливо, пов'язано з утворенням у випадку надлишкового рівня їх надходження нетоксичного комплексу селен-мідь, що не спостерігається в разі адекватної їх потребам організму кількості та використання у фізіологічних процесах обміну речовин. Здається вірогідним, що окремі центри зв'язування займаються одним з елементів, і чим більша кількість місць зв'язування зайнята, тим нижчою буде доступність іншого елемента [343].

У ході наших епідеміологічних досліджень населення Дніпропетровської області були виявлені важливі взаємозалежності між селеном та іншими есенціальними елементами – цинком та міддю [15, 137]. Встановлено, що в об'єктах довкілля – воді, харчових продуктах та харчових раціонах між вказаними елементами достовірний зв'язок відсутній (табл. 7.5). Проте ситуація виявилась зовсім іншою в біологічних об'єктах: у сироватці крові населення промислового регіону виявлено існування взаємозв'язку середньої сили та прямого напрямку в бінарних системах селен-цинк ($r=0,36$, $p<0,01$) та селен-мідь ($r=0,35$, $p<0,01$). На нашу думку, така ситуація пояснюється переважною взаємодією між елементами на рівні біологічної регуляції у високоорганізованих організмах, до яких належить людина – включення в активні центри транспортних білків, активні центри молекул. У складі харчових раціонів значний відсоток рослинних продуктів, що певною мірою нівелює можливий взаємозв'язок між вказаними елементами у продуктах тваринного походження.

Такі дані наявності прямого взаємозв'язку між селеном з одного боку та цинком і міддю, з іншого, у крові та плаценті отримано в епідеміологічних дослідженнях вагітних [443]. Дещо інші дані отримані в дослідженнях російських вчених [172], де спостерігається зниження рівня мікроелемента в

сироватці крові й підвищення в цьому субстраті концентрації міді при захворюванні раком молочної залози. Таку ситуацію можна пояснити перерозподілом селену в організмі при різних пухлинних процесах з накопиченням в клітинах пухлини, про що мова йшла у відповідних розділах. У той же час, у разі адекватного надходження і розподілу вказаних мікроелементів, в здоровому організмі ці метали включаються у ферменти не конкуруючи одне з одним, як це спостерігається за умов експерименту в разі введення до організму їх високих концентрацій.

Таблиця 7.5

Взаємозв'язок мікроелементів у різних середовищах

Об'єкт дослідження	Бінарні системи	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність коефіцієнта кореляції, p
Питна вода	Zn - Se	0,15	>0,05
	Cu - Se	-0,22	>0,05
Харчові раціони	Zn - Se	0,23	>0,05
	Cu - Se	0,16	>0,05
Сироватка крові	Zn - Se	0,36	<0,01
	Cu - Se	0,35	<0,01

Взагалі, на сьогоднішній день велика кількість робіт присвячена вивченню взаємозв'язку есенціальних елементів і їх участі у різних біохімічних процесах організму [191]. Так, селен, мідь, цинк, молібден беруть участь у процесах клітинного дихання, репродукції ДНК та РНК, збереженні цілісності клітинних мембран, дезактивації вільних радикалів. Селен, мідь та цинк беруть участь у знешкодженні організму від вільних радикалів через систему ферментів. Супероксидні радикали відновлюються до гідропероксидів під дією супероксиддисмутази за наявності цинку та міді як кофакторів, гідропероксиди відновлюються до води за допомогою селеновмісної GPX. Ефективне видалення вільних радикалів забезпечує збереження цілісності мембран клітин, знижуючи ризик виникнення та розвитку різноманітних захворювань, серед них онкологічних, і сповільнює процеси старіння організму.

Ще однією надзвичайно важливою для організму є активна участь селену, цинку та міді у репродуктивній функції організму [166, 192, 476]. Ми

більш детально зупинимось саме на участі вказаних мікроелементів у функції відтворення організму, оскільки з дев'яти біологічних мікроелементів на сьогоднішній день саме вказані є найбільш важливими для репродуктивної системи чоловіків і жінок.

Так, вміст цинку досить високий у яєчках – 9,84 мкг/г, передміхуровій залозі – 32,40 мкг/г та сперматозоїдах дорослих чоловіків, проте на фоні значного накопичення токсичних ВМ у цих органах, внаслідок існування антагоністичних взаємовідносин, його концентрація зменшується, що в кінцевому результаті може потенціювати розвиток статевих хвороб та безплідності [236]. Свідченням його ролі для репродуктивної системи чоловіків є те, що його концентрація в органах репродуктивної системи значно вища порівняно з його вмістом у будь-якому іншому органі тіла. У праці [325] встановлено, що концентрація елементів знижується в сім'яниках у послідовності: $Zn > Se > Pb > Cd$. За винятком цинку, концентрації мікроелементів виявилися вищими в крові, ніж в сім'яній рідині, середній же вміст цинку був у 30 разів вищим у спермі порівняно з його концентрацією в крові. Виявлено позитивні кореляції між концентрацією селену та цинку в спермі з її щільністю у чоловіків з нормоспермією ($r=0,35$ та $r=0,41$ відповідно). Дефіцит цинку призводить до погіршення активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), що, в свою чергу, викликає виснаження тестостерону й гальмування сперматогенезу, він входить до структури мембрани сперматозоїдів та збільшує тривалість життя нормально функціонуючих сперматозоїдів. На фоні його дефіциту в організмі може відбуватися затримка статевого розвитку у хлопчиків та втрата сперматозоїдами здатності до запліднення яйцеклітини. Цинк, як вважають автори, допомагає продовжити тривалість життя нормально функціонуючих сперматозоїдів.

Дефіцит цинку в жіночому організмі може призвести до таких проблем, як порушення синтезу/секреції фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, ненормальний розвиток яєчників, порушення естрогенного циклу, часті аборти, продовження терміну вагітності, тератогенність, мертвонародження, труднощі в пологах, прееклампсію, токсемію і народження дітей з низькою масою тіла.

Дослідженнями Е.М.Білецької встановлено [18, 201], що цинк та мідь, як фізіологічно активні речовини, щільно пов'язані з такими репродуктивними порушеннями, як токсикоз, переривання вагітності, загроза та передчасні пологи, їх слабкість, темп та дефект посліду ($r=0,46-0,65$). Множинний кореляційний аналіз більш ґрунтовно окреслив вплив есенціальних металів в їх комбінації на розвиток передчасних пологів ($R=0,8-0,83$), токсикозу ($R=0,74$), темпів пологів ($R=0,55$) та антенатальної загибелі плоду ($R=0,67$).

Рівень тестостерону в чоловічому організмі також знаходиться в тісній залежності від рівня міді в організмі. Показано, що при мідьдефіцитних станах зниження смертності самок шурів зумовлене діяльністю естрогенів, які змінюють субклітинний розподіл міді в печінці та приводять до збільшення її рівня в плазмі крові, сприяючи там самим збільшенню синтезу церулоплазміну.

Вміст селену в чоловічих статевих залозах збільшується під час статевого дозрівання. Селен локалізований здебільшого у мітохондріальних білках капсули (МБК). Максимальне включення в МБК відбувається у чоловіків при активації процесу сперматогенезу в 7 та 12 років і знижується до 15 років. При дефіциті мікроелемента збільшується ймовірність чоловічого безпліддя, оскільки селену притаманні виражені захисні властивості по відношенню до сперматозоїдів, він забезпечує їх нормальну рухливість. У дослідженнях D.G. Ellingsen et al. [255] наведено докази негативного впливу селен-індукованого окислювального стресу в разі селендефіцитної дієти на систему окиснення, зниження рівня плодючості та народжуваності самців мишей.

Дефіцит селену у жінок приводить до безпліддя, абортів і затримки розвитку плаценти. Новонароджені від матерів, у яких спостерігався селеновий дефіцит, страждають від м'язової слабкості, проте концентрація селену в період вагітності не впливає на масу дитини або термін вагітності. Закономірно, що вміст мікроелементу в організмі вагітних та годуючих матерів знижується в результаті транспорту до плода через плаценту і через грудне молоко до дитини, тому потреба в селені зростає, про що більш детально йшла мова в попередньому розділі.

Таким чином, літературні дані не містять однозначних даних щодо біоефектів взаємодії між селеном, цинком та міддю. З одного боку, вони виступають як антагоністи, оскільки конкурують за активні центри тих чи інших білків для виконання подібних функцій, проте вказаний ефект, згідно з цілим рядом експериментальних досліджень, спостерігається у випадку надходження токсичних концентрацій до організму. З іншого боку, вказані елементи проявляють себе як синергісти у випадку виконання тих чи інших фізіологічних функцій, у яких їх дія спрямована на виконання подібних завдань чи полягає у наступності їх дії. У випадках фізіологічно нормальних концентрацій в організмі, коли мікроелементи повністю витрачаються в процесі біохімічних перетворень, конкурентної взаємодії між ними за активні центри білків не спостерігається. Особливо це характерно для дефіцитних рівнів надходження елементів до організму.

Слід зазначити, що недостатність надходження біотичних елементів – цинку та міді в умовах техногенного пресингу спостерігається досить часто,

особливо це характерно для населення промислово розвинутих територій [10, 15, 78].

Так, наприклад, у наших дослідженнях встановлено, що середній рівень добового забезпечення дорослого населення чоловічої статі міддю становить 2,14-2,2 мг, що відповідає нижній межі добової потреби в цьому елементі (2-5 мг) [114, 181, 183, 201]. Жіноча частина населення області отримує цей біотик у кількості 1,61-1,72 мг/добу, що на 14-19,5% нижче мінімальної добової потреби. У цілому ж, населення промислового регіону отримує мідь у кількості 1,88-1,96 мг/добу, що дещо нижче оптимального рівня фізіологічної забезпеченості (рис. 7.3).

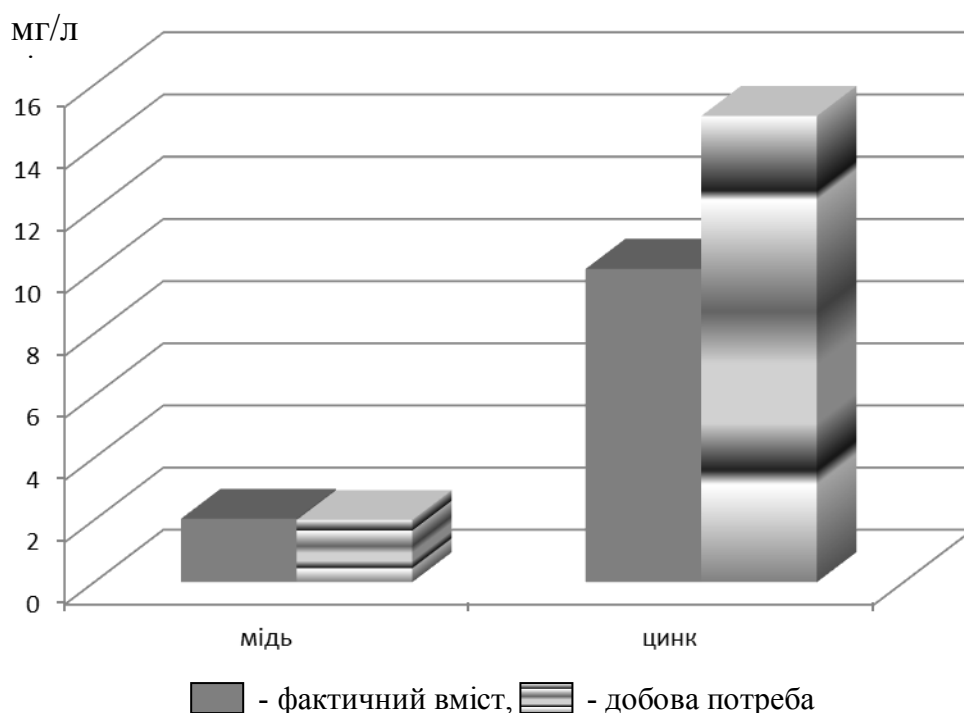


Рис. 7.3. Вміст мікроелементів у добових харчових раціонах мешканців Дніпропетровської області, мг/л

У той же час спостерігається дефіцит одного з найбільш значущих для репродуктивної системи мікроелементів – цинку. Так, до організму жінок промислових територій Дніпропетровської області цинк надходить у кількості 9,7 мг/добу, чоловіків – 11,74 мг/добу, що на 16,0-30,4% нижче добової потреби в цьому мікроелементі ($p < 0,05$ - $p < 0,001$), рекомендованої для дорослого населення жіночої та чоловічої статі на території нашої держави (12 мг/добу та 15 мг/добу відповідно) [489], а також літературних даних фонових територій (10-15 мг/добу), рекомендацій експертів ФАО/ВООЗ [114, 132, 201]. Слід

зазначити, що порівняно з контрольним, непромисловим містом рівень добового надходження есенціальних – цинку, міді та селену до організму мешканців м. Дніпропетровська на 3,6, 12,8 та 8,3% відповідно нижчий [137].

Вміст міді та цинку у біологічних субстратах населення індустріальних міст та районів (рис. 7.4) також характеризується нижчими показниками порівняно з нормативними величинами [138]. Так, концентрація цинку в сироватці крові дорослого населення жителів промислової території становить $1,03 \pm 0,04$ мг/л, що на 6,4% менше нижньої межі фізіологічних значень (1,1-1,3 мг/л) та відповідає даним літератури для аналогічних промислових територій [105, 203, 218, 424]. Аналіз індивідуальних рівнів вмісту мікроелемента виявив, що у 60% населення концентрація цинку нижче встановленого нормативу. Слід зазначити, що нормативи фізіологічних значень для біотичних елементів

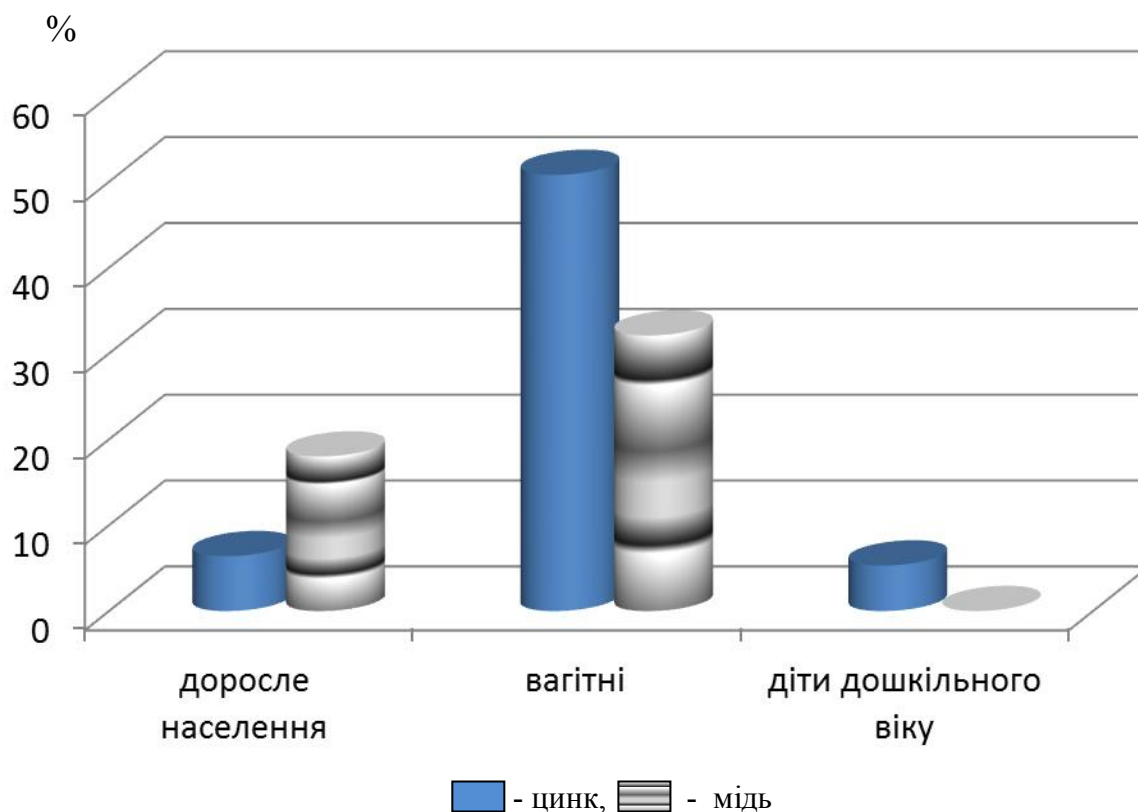


Рис. 7.4. Дефіцит есенціальних мікроелементів - цинку та міді в крові мешканців Дніпропетровської області

відображають величину їх оптимуму для максимально ефективного виконання фізіологічних функцій організму, тому цілком логічним є порівняння результатів не лише з нижньою межею фізіологічних норм, за якою виникають хвороби дефіциту елементу, вираженість яких залежить від ступеня дефіциту, а

й з верхньою, адже ця величина показує межі оптимуму, за якого задовольняються всі можливі фізіологічні потреби організму та забезпечується максимально ефективно використання його ресурсів [132]. За такого підходу дефіцит цинку для дорослого населення може сягати 20,8%.

Середній вміст міді в сироватці крові дорослого населення становить $0,9 \pm 0,03$ мг/л, що на 18 % нижче нормативних величин [203, 211]. При цьому, 25% населення містять мідь у сироватці крові у концентрації, що нижча величин, рекомендованих ВООЗ (0,8-1,2 мг/л) [491], іншими вченими (0,7-1,5 мг/л) [27, 109, 132, 140, 142, 181].

У вагітних виявлено недостатність цинку в організмі [18, 53, 172], оскільки навіть його середні значення - $3,44 \pm 0,19$ мкг/мл на 50,8% нижче межі фізіологічної норми. Що стосується міді, то її вміст у крові вагітних, у середньому, становить $1,27 \pm 0,17$ мкг/мл, що знаходиться в межах фізіологічних величин для жінок – 1,01-1,027 [6, 14, 211]. Але при вагітності розвивається фізіологічна гіперкупринемія, пов'язана з посиленням переносом міді з організму матері в організм плоду, через що в цей період фізіологічною нормою міді в крові є величина $1,87 \pm 0,11$ мкг/мл [6], тому наші результати свідчать про виражений дефіцит - 32,1% цього металу в організмі вагітних досліджуваного міста.

У крові дітей промислових територій встановлена середня концентрація міді – $60,0 \pm 13,4$ мкг/дл і $53,7 \pm 3,16$ мкг/дл, цинку – $108,2 \pm 14,26$ мкг/дл і $38,98 \pm 9,92$ мкг/дл відповідно [10, 48]. При цьому слід зазначити, що середні значення вмісту міді в крові дітей по м. Дніпропетровську на 5,3-43,1% нижче показників фізіологічної норми, вміст цинку відповідає нижній межі норми – 70 мкг/дл, проте на 50,9% нижче верхньої межі фізіологічного рівня.

Таким чином, для населення м. Дніпропетровська характерний виражений дефіцит цинку, міді та селену, що узгоджується з даними досліджень інших промислових територій та свідчить про потенційну небезпеку здоров'ю та розвитку організму [137, 181, 201]. При цьому, найбільший дефіцит цинку й міді характерний для дитячого організму – 50,9 та 43,1%, дещо нижчий – для вагітних жінок – 50,8 та 32,1% та найнижчий – для дорослого населення – 20,8 та 18,2% відповідно. Цей факт свідчить про більшу чутливість дитячого організму та організму вагітної жінки до впливу факторів довкілля, меншу можливість адаптаційно-компенсаторних механізмів та залежність від впливу токсичних важких металів, яка пояснюється наявністю антагоністичних взаємовідносин між вказаними елементами [137, 183, 324], зумовлених як конкуруванням за активні центри ферментів, так і участю в антиоксидантному захисті організму від продуктів ПОЛ, індукованому токсичними ВМ.

Таким чином, описана ситуація викликає серйозне занепокоєння стосовно потенціалу репродуктивного здоров'я мешканців індустриальних територій нашої держави та можливості відтворювати здорове, функціонально працездатне, активне потомство. Особливо на фоні збільшення внутрішньої експозиції організму токсичними металами – свинцем, кадмієм, ртуттю, миш'яком тощо.

ЗАХОДИ ЩОДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ СЕЛЕНДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ У НАСЕЛЕННЯ

У ХХІ столітті екологічні проблеми зумовлюють небезпеку існування людини на всіх рівнях - від локального до глобального [176]. Для України ці проблеми постають достатньо гостро, оскільки має місце значна концентрація небезпечних виробництв, суттєва трансформація ландшафтів, неефективне використання природних ресурсів (зокрема невідтворюване їх знищення), недостатня забезпеченість виробничих і контролюючих структур фахівцями в галузі екологічної безпеки [83].

Загальний стан екологічної безпеки в Україні є досить складним. Існує широке різноманіття чинників (як природного, так і антропогенного характеру) [176, 201, 207], які призводять до ускладнення її стану у просторово-часовому аспекті (рис. 8.1).

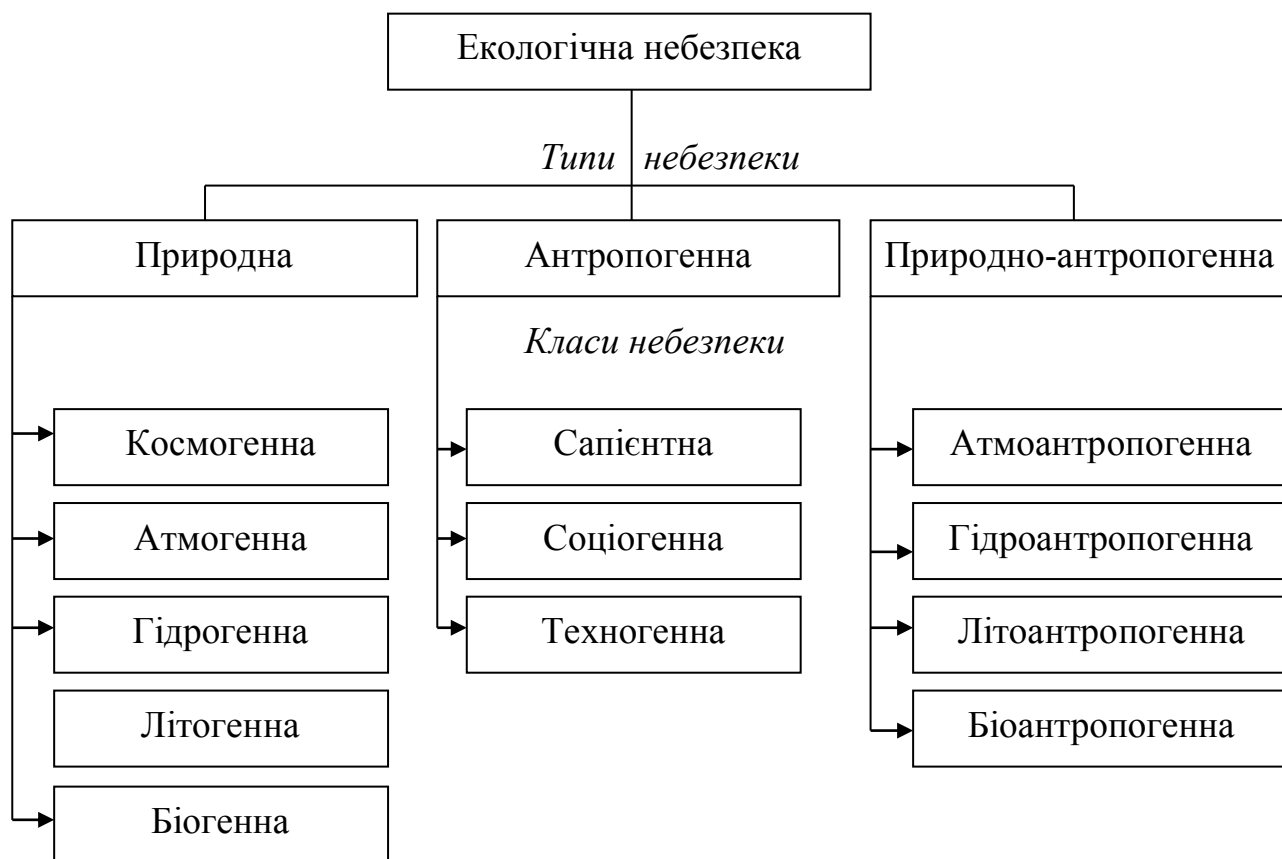


Рис. 8.1. Структура екологічної безпеки

Це значною мірою впливає на стан довкілля та призводить до погіршення умов життєдіяльності людей. При цьому техногенна складова

екологічної небезпеки на сучасному етапі розвитку нашої держави є чи не найбільш вагомим чинником погіршення екологічної ситуації [83, 126, 176, 177], що формується за рахунок різноманітних факторів (рис. 8.2) [207].

Наведені обставини зумовлюють нагальну потребу комплексного вивчення та розв'язання проблеми техногенного забруднення середовища існування, обґрунтовують необхідність активного впровадження комплексу профілактичних заходів, спрямованих на оздоровлення довкілля, а відтак організму людини.

В аспекті вирішення проблеми селенового забезпечення населення нашої держави ми не даремно зупинилися на характеристиці проблеми забруднення навколишнього середовища, особливо техногенного генезу. Адже за сучасних умов існує ціла низка факторів, що призводять до порушення мікроелементного статусу організму, викликаючи дефіцит елементів, яким притаманні антиоксидантні властивості – селен, цинк, мідь тощо [3, 193, 200, 513]. При цьому надмірне навантаження організму ксенобіотиками різного походження, особливо з групи ВМ, призводить до прискореного «використання» мікроелементів-антиоксидантів на фоні їх дефіциту в раціоні, зумовлюючи формування мікроелементозів у населення [115, 180]. За таких умов проблема адекватного мікроелементного забезпечення організму людини постає на якісно новому рівні [23, 181].

З вищезазначеного випливає, що корекція мікроелементного, зокрема селенового, статусу лише на індивідуальному рівні, з використанням дієтичних добавок чи раціоналізацією харчування є досить обмеженим підходом, який, без впровадження комплексу заходів оздоровлення навколишнього середовища може дати лише короточасний результат.

Таким чином, важливим аспектом нормалізації мікроелементного статусу організму людини є підвищення ефективності природоохоронної діяльності задля покращення та стабільності якості довкілля. Ця позиція має включати 3 основні напрямки: законодавчі, технічні та технологічні, санітарно-гігієнічні.

Законодавчий напрямок

Досягти значних успіхів у вирішенні проблеми забруднення довкілля можливо лише за умови надійної законодавчо-правової бази в країні. Згідно з Конституцією України (ст. 49, 50), обов'язком держави є забезпечення екологічної безпеки й підтримання екологічної рівноваги на території України, подолання наслідків Чорнобильської катастрофи, збереження генофонду українського народу. Законодавство про охорону навколишнього середовища складається із Законів України: «Про охорону навколишнього природного

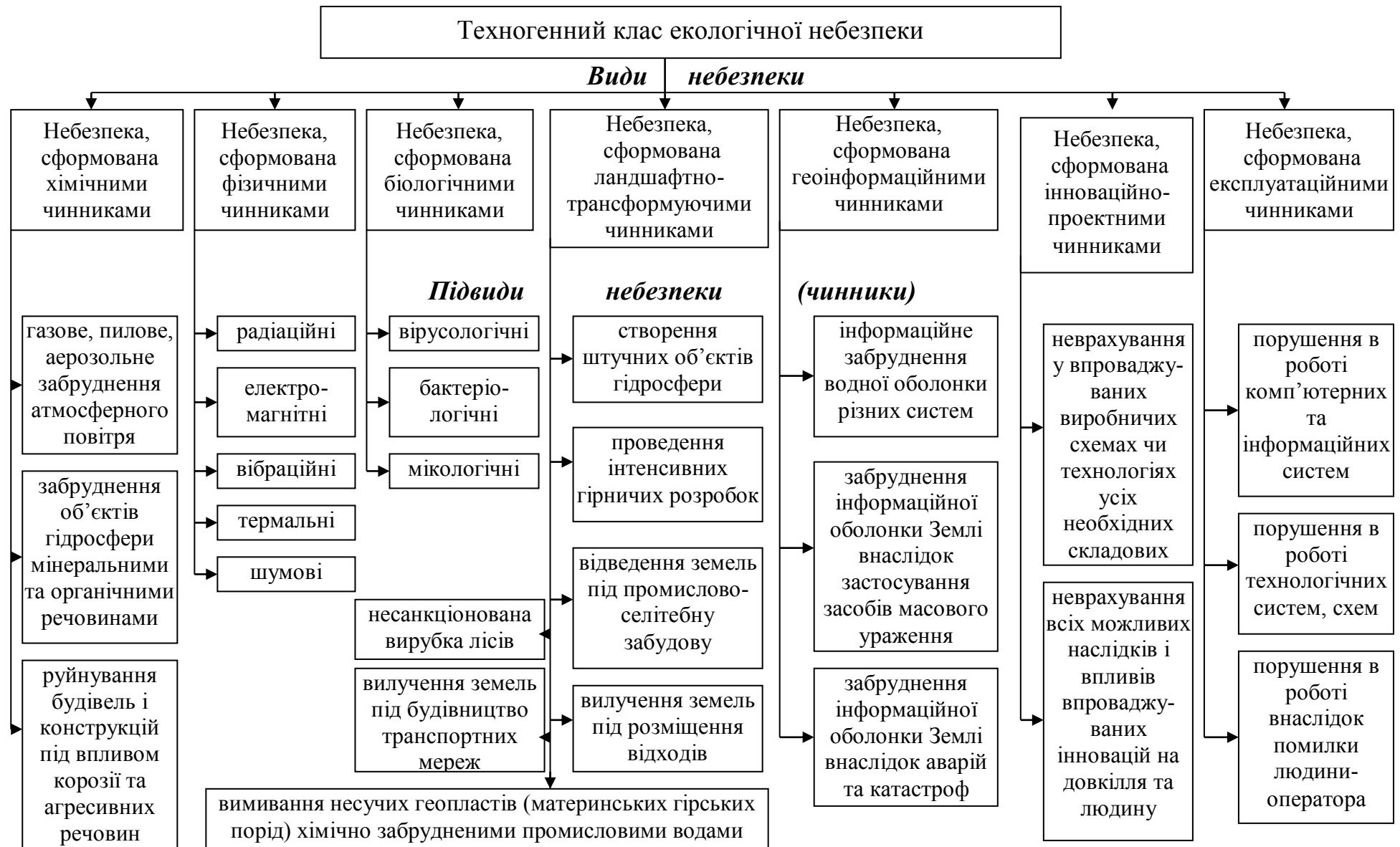


Рис. 8.2. Види й підвиди техногенної складової екологічної безпеки

середовища» від 25.06.91, «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.94, «Про охорону атмосферного повітря» від 16.10.92, «Про природно-заповідний фонд України» від 16.06.92, «Про тваринний світ» від 03.03.93, «Про екологічну експертизу» від 09.02.95, Земельний, Водний, Лісовий, Повітряний кодекси України, Кодекс законів про надра тощо. Охорона навколишнього природного середовища - складова раціонального природокористування та забезпечення якості життя і стабільності здоров'я громадян [21, 177].

Важливою складовою попередження забруднення довкілля різноманітними ксенобіотиками є заходи, спрямовані на збір та утилізацію відходів, особливо металургійної, гірничодобувної, машинобудівної, хімічної та інших галузей промисловості, що регламентуються Законом України «Про відходи» від 1998 р. Цей нормативний документ визначає правові, організаційні та економічні засади діяльності, пов'язаної із запобіганням або зменшенням обсягів утворення відходів, їх збиранням, перевезенням, зберіганням, обробленням, утилізацією та видаленням, знешкодженням та захороненням задля попередження негативного впливу відходів на навколишнє природне середовище та здоров'я людини на території України.

Проблема поводження з промисловими відходами для Донецько-Придніпровського регіону набула особливої актуальності, оскільки у Дніпропетровській області, що займає 5% території та налічує до 7,5% населення країни, питома вага загальнодержавного екологічного навантаження становить 42%. Атмосферне повітря забруднюють понад 700 підприємств, обсяг викидів яких становить 800 тис. тонн на рік. У поверхневій воді області надходить щорічно 25% обсягу стічних вод України, з них 38,5% неочищених. В області накопичено 2,3 млрд. тонн промислових відходів, третину яких віднесено до II та III класів токсичності. Не менш гострою є проблема накопичення твердих побутових відходів, яких щорічно утворюється понад 4 млн. м³, з яких повторно використовується не більше 13% [177, 201].

Для ефективного здійснення природоохоронних заходів та їх гармонізації зі світовими стандартами Україна тісно співпрацює з різними міжнародними організаціями з охорони навколишнього середовища - Міжнародною гідрографічною організацією, Міжнародним агентством з атомної енергії, Європейською і середземноморською організацією захисту рослин, Всесвітньою метеорологічною організацією тощо, бере участь у роботі 26 міжнародних природоохоронних конвенцій.

Надзвичайно важливу контролюючу державну функцію щодо забезпечення екологічного благополуччя, контролю за дотриманням

екологічного законодавства виконує Державна санітарна служба, головними завданнями якої є (рис. 8.3):



Рис. 8.3. Головні завдання Державної санітарної служби України

Контроль за охороною природних ресурсів в Україні здійснюють Державна екологічна інспекція при взаємодії з органами прокуратури та судів, санітарно-епідеміологічної служби МОЗ, міністерством внутрішніх справ та місцевими виконавчими органами. Головними завданнями Державної екологічної інспекції є реалізація державної політики зі здійснення державного нагляду (контролю) за:

- дотриманням вимог законодавства у сфері охорони навколишнього природного середовища, раціонального використання, відтворення та охорони природних ресурсів;
- дотриманням режиму територій та об'єктів природно-заповідного фонду;
- екологічною та радіаційною безпекою (зокрема у пунктах пропуску через державний кордон і в зоні діяльності митниць призначення та

відправлення) під час імпорту, експорту та транзиту вантажів і транспортних засобів;

- біологічною і генетичною безпекою щодо біологічних об'єктів природного середовища при створенні, дослідженні та практичному використанні генетично модифікованих організмів (ГМО) у відкритій системі;
- поводженням з відходами (крім поводження з радіоактивними відходами) й небезпечними хімічними речовинами, пестицидами та агрохімікатами.

Прийняті і діючі в Україні законодавчі положення практично охоплюють всі природні ресурси та регулюють головні природоохоронні положення. Здійснюється контроль за діяльністю об'єктів, що є забруднювачами довкілля. Проте і на сьогоднішній день екологічна ситуація в Україні залишається досить напруженою [125, 176]. Головними причинами такої ситуації є: широкомасштабна розробка надр і видобуток мінеральної сировини (Кривий Ріг, Донбас, Львівсько-Волинський басейн, Прикарпаття); спорудження каскаду водосховищ на Дніпрі, що призвело до замулення його природної екосистеми; катастрофа на Чорнобильській АЕС; необмежене нарощування в минулі десятиріччя потужностей атомної енергетики; необґрунтоване осушення заболочених і перезволожених територій на Поліссі; надмірна концентрація виробництва у містах, особливо великих; відставання темпів лісовідновлення від вирубки лісів на Поліссі і в Карпатах; масове проведення зрошувальних меліорацій у Причорномор'ї, що призвело до процесів засолення, зменшення родючості ґрунтів і виснаження водних ресурсів; зростання потужності викидів автомобільного транспорту.

На жаль, глобальна проблема екологічного забруднення буде існувати до того часу, поки все людство не об'єднається для її вирішення, тому що від цього належить майбутнє наступних поколінь. Як сказано в старовинній індійській сентенції: "Природа - це не те, що ми отримали у спадщину від пращурів, а те, що ми взяли в позику від нащадків».

Технічний та технологічний напрямок

Під технічними та технологічними методами захисту навколишнього середовища розуміють комплекс заходів, спрямованих на зниження або повне виключення антропогенного забруднення біосфери. Універсальних методів звичайно, не існує, тому радикально вирішити проблему забруднення довкілля на сьогоднішній технічній стадії розвитку людства неможливо. Отже, лише поєднання декількох раціонально підібраних і науково обґрунтованих заходів у кожному конкретному випадку може привести до бажаних ефектів.

Для цього використовують такі групи методів (рис. 8.4):

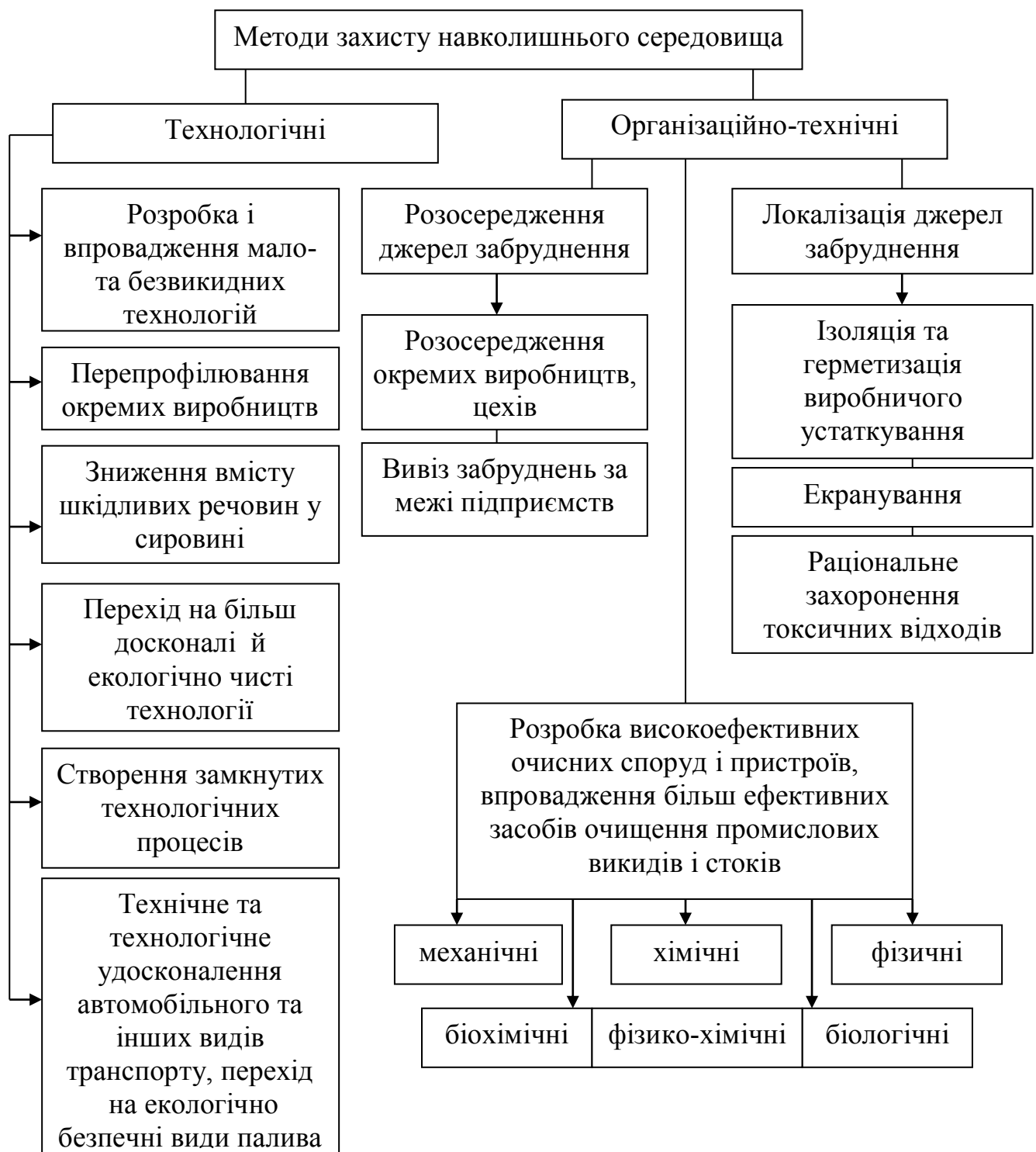


Рис. 8.4. Технічний і технологічний напрямок профілактики забруднення та збереження навколишнього середовища

1) технологічні заходи спрямовані безпосередньо на технологічні процеси, які виступають джерелом забруднення, внаслідок чого з'являються нові технології (утилізаційні, зберігаючі, чисті і т. д.);

2) організаційно-технічні заходи спрямовані на зменшення концентрації та рівня забруднення на шляхах розповсюдження ксенобіотиків від

виробництва до біосфери, тобто використання технічних засобів захисту та проведення організаційно-планувальних заходів.

Перша група методів [83] дозволяє знизити масу, об'єм, концентрацію і рівень забруднення безпосередньо в джерелі їх утворення в технологічному процесі чи мінімізує його або виключає утворення забруднювачів при проведенні таких технологічних процесів. Ця група методів є найбільш ефективною, але досить трудомісткою та значно дорожчою: відбувається реконструкція підприємств, закриття старих і будівництво нових з використанням альтернативних технологій, проводяться спеціальні науково-дослідні роботи, вирішується цілий ряд завдань соціально-економічного плану, наприклад, перекваліфікація працюючих, автоматизація, комп'ютеризація виробництва.

Організаційно-технічні методи, використання яких не пов'язано з безпосереднім впливом на джерело забруднення, використовуються для захисту навколишнього середовища шляхом:

- розосередження джерел забруднення; воно не захищає безпосередньо довкілля від забруднень, але дозволяє знизити локальне навантаження шкідливих речовин на біосферу до допустимих концентрацій і рівнів, з нейтралізацією яких природа справляється ще сама;

- локалізація джерел забруднення за рахунок ізоляції, герметизації, екранування, а також захоронення відходів, що дозволяє обмежити розповсюдження забруднювачів у біосфері;

- очистки викидів, які надходять у біосферу за допомогою спеціальних технічних устаткувань і апаратів, що використовують фізичні, хімічні, фізико-хімічні й біохімічні способи очистки та знезараження забруднювачів.

Таким чином, технічні заходи щодо попередження забруднення довкілля є головними та вирішальними в профілактиці шкідливого впливу різноманітних ксенобіотиків, серед них і ВМ на організм людини. Тому дуже важливим і перспективним у плані профілактики техногенної деформації середовища існування людини є заходи, спрямовані на екологізацію виробництва, до яких належать [207]:

1. Розробка ефективних засобів очищення промислових, комунальних та тваринницьких стічних вод і промислових та транспортних викидів в атмосферу. Вони частково запобігають забрудненню довкілля, але повністю не ліквідують його. Хоча ефективність окремих очисних технологій сягає 99% – 99,9%, їм не може належати провідна роль, коли мова йде про гармонізацію взаємодії суспільства і природи. Поряд з цим, слід зазначити дуже високу вартість сучасних очисних технологій. Основні види очистки: механічні, хімічні, біологічні тощо.

2. Значно перспективнішими є заходи, спрямовані на зменшення або повну ліквідацію шкідливих відходів, що забруднюють довкілля. Головний напрямок – це перехід до використання замкнених технологій, яким характерна відсутність обміну речовин із зовнішнім середовищем. Важливе значення тут відводиться розробці нових альтернативних технологій в енергетиці, нетрадиційних матеріалів, розробка технологій на основі природних (екологічних) процесів, саме тут важливе значення має використання останніх досягнень науки і техніки. Це найперспективніший шлях екологізації.

3. Важливим сучасним напрямком екологізації є утилізація, тобто повторне використання відходів. Найбільш важливий захід - це регенерація первинних відходів, тобто залишення їх у циклі виробництва з метою додаткової переробки й вилучення невикористаних елементів або сполук, що дозволяє вирішити проблему мінімізації відходів, а в окремих випадках досягти їх повної ліквідації. Але й тут існує ряд проблем, у першу чергу фінансових, а також часто кількість відходів просто перевищує реальні можливості їх споживання. Тому найбільш перспективним напрямком екологізації виробництва слід вважати розробку принципово нових екологічних (маловідходних) технологій і перехід виробництва до основ екологічно “чистого” виробництва.

Санітарно-гігієнічний напрямок

Як вже зазначалось, провідна роль у забезпеченні санітарного та екологічного благополуччя, контролі за дотриманням екологічного законодавства покладена на Державну санітарну службу, основними напрямками діяльності якої в попередженні техногенного забруднення довкілля та внутрішнього середовища організму, а відтак у збереженні здоров'я населення є:

- реалізація головних законодавчих документів України зі створенням оптимальних умов життя та праці населення;
- впровадження в систему попереджувального та поточного санітарного нагляду більш чутливих методів визначення ксенобіотиків: атомно-абсорбційної спектрофотометрії, інверсійної вольтамперометрії тощо, розширення спектру досліджуваних ксенобіотиків у різних об'єктах, зокрема і в біологічних;
- контроль вмісту ксенобіотиків в об'єктах довкілля і організація системи комплексного еколого-гігієнічного моніторингу промислових територій;
- оцінка комплексної дії ксенобіотиків на здоров'я населення;

- підвищення екологічної освіти населення, виховання екологічної культури в суспільстві.

Важливим напрямком профілактики негативного впливу техногенно забрудненого довкілля на здоров'я населення є *медико-біологічні заходи*, які передбачають:

- активну пропаганду здорового способу життя;
- впровадження біологічного моніторингу пріоритетних ксенобіотиків мешканців промислових територій, особливо ВМ, як найбільш розповсюджених та стабільних компонентів довкілля та організму людини;
- організацію центрів здоров'я та клубів здорового способу життя;
- активне впровадження комплексного медико-гігієнічного обстеження широких мас населення.

Як відомо [201], систему заходів щодо попередження негативного впливу техногенних полютантів, серед них ВМ, на здоров'я населення слід поділяти на «первинну», спрямовану на усунення чи послаблення дії шкідливих факторів середовища, та «вторинну» – біологічну. Надаючи безсумнівну пріоритетність «первинній» профілактиці на державному централізованому рівні, останнім часом все більша увага фахівцями приділяється використанню біологічних заходів [18, 201], спрямованих на підвищення загальної опірності організму, прискорення елімінації токсичних речовин, активізацію антиоксидантних систем, імунних механізмів, покращення всіх фізіологічних показників, і, як наслідок - підвищення рівня індивідуального та популяційного здоров'я [93, 426]. У систему біологічної профілактики шкідливої дії будь-яких чинників слід включати традиційні та широковідомі методи підвищення стійкості організму людини за допомогою фізичної культури, дотримання режиму праці та відпочинку, загартовування організму, раціональне харчування, тобто дотримання постулатів здорового способу життя.

При цьому, увагу спеціалістів стосовно захисту населення від впливу ксенобіотиків, а отже, у контексті нашої тематики – попередження порушення мікроелементного, зокрема селенового статусу, все більше привертають засоби індивідуальної профілактики для захисту внутрішнього середовища організму від різних хімічних та радіаційних забрудників. До таких засобів спеціалісти зараховують різноманітні сорбенти, які попереджують накопичення та пришвидшують виведення з організму радіонуклідів, ВМ, пестицидів з одночасною нормалізацією метаболізму та мікроелементного балансу організму людини.

Для попередження виникнення професійної та екологозумовленої патології у населення серед усіх ентеросорбентів саме препарати на основі пектину рекомендуються найбільш широко, оскільки вони мають широкий

спектр терапевтичної і профілактичної дії, природне походження, наділені здатністю зв'язувати в організмі різноманітні ксенобіотики й підсилювати їх елімінацію з організму, повністю розщеплюються мікрофлорою кишківника, добре переносяться і не мають протипоказань [144, 156, 196].

Незважаючи на переваги пектинових препаратів, дані щодо їх практичного застосування та оцінки ефективності у населення досить обмежені [156, 177]. У Росії Б.А. Кацнельсоном і соавт. [144] фундаментально вивчені засоби індивідуальної профілактики інтоксикацій токсичними металами професійного та екологічного походження, розроблено концепцію біопрофілактики, отримані «пілотні» докази ефективності пектину в дітей.

Досвід реального використання пектинових препаратів як профілактичного засобу у населення техногенно забруднених територій в умовах України, особливо найбільш чутливої його частини – вагітних та дітей, на жаль, практично відсутній.

Клініко-гігієнічні дослідження, проведені колективом кафедри загальної гігієни ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» [48, 53, 134] стосовно оцінки ефективності пектинопрофілактики у критичних груп населення екокризового регіону – дошкільнят і вагітних - свідчать про високу ефективність впровадження біопрофілактики. Отримані результати стали основою розробки і впровадження методичних рекомендацій з біопрофілактики екозалежної патології - МР 2.2.12-164-2009 «Біопрофілактика розвитку екозалежної патології у критичних верств населення індустріальних міст» [22].

Для проведення індивідуальної біопрофілактики екообумовленої патології дітей та вагітних рекомендовано вживання дієтичної добавки – драже пектинового та пектинових вітамінізованих таблеток – «Добавки дієтичні «Таблетки пектинові»» та «Добавки дієтичні «Таблетки, капсули та драже пектинові»». Драже виготовлено з суміші харчового низькоетерифікованого бурякового, гарбузового та яблучного пектинвмісного порошку (1 драже містить по 0,25 г пектину). Основним компонентом препарату є пектин (60%). Він перешкоджає всмоктуванню у шлунково-кишковому тракті іонів токсичних металів, радіонуклідів, пестицидів, що надійшли до організму внаслідок техногенного забруднення навколишнього середовища, і сприяє їх виведенню. Препарат сприяє нормалізації обмінних процесів та периферійного кровообігу, підвищує перистальтику кишківника. Наявність вітамінного комплексу чинить загальнозміцнюючу дію на організм. У таблетці, окрім пектину міститься клітковина, вітаміни групи В, вітамін С.

Профілактична доза для дітей становить 1 г пектину в день (лікувальна 5 г/день). Схема пектинопрофілактики для дітей: пектинове драже по 1 пігулці на сніданок, 2 – в обід, 1 – в підвечірок після їжі, запиваючи 0,5 склянки

кип'яченої води. Тривалість курсу пектинопрофілактики – 28 днів [10, 22].

Біопротекція поліпшила психофізіологічний стан дошкільнят [48], а саме: у 44% обстежених підвищилась концентрація уваги, у 80% – розумова діяльність та її витривалість. Що стосується особливостей процесів мислення, пов'язаних з оперативною обробкою нової інформації, то після застосування пектинових препаратів цей показник покращився майже удвічі. Якщо до вживання пектинів достатньо високий рівень невербального інтелекту був виявлений у кожній третій дитині, то після курсу пектинопрофілактики 64,4% дітей показали добрі результати. Але після пектинопрофілактики показник концентрації уваги підвищився у 43,8% дітей ($p < 0,001$), а у 56,2% – знизився, що можна пояснити індивідуальними особливостями розвитку дітей, коли рівень концентрації уваги може бути нестійким і залежати від різних психічних процесів та індивідуальних особливостей дитини. Таким чином, після проведення пектинопрофілактики у 91% обстежених дітей показники психофізіологічного тестування підвищились, що вказує на значну ефективність вживання пектинових препаратів.

Важливим аспектом ефективності індивідуальної профілактики у дітей, крім покращення психофізіологічних показників, є зниження концентрації свинцю в крові, посилення його елімінації через нирки на фоні зниження активності δ -АЛК [10].

Так, середня концентрація свинцю в крові дошкільнят достовірно зменшилась на 68%, що спостерігалось більше ніж у половини дітей (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Результати біомоніторингу ВМ у крові дітей до та після проведення пектинопрофілактики

Концентрації ВМ, мкг/дл	До пектино-профілактики	Після пектино-профілактики	N1/N2	Нормативний вміст
Свинець	15,60±3,64	10,60±2,93*	70/40	10,0
Мідь	60,00±12,72	64,20±12,12	60/50	60-100
Цинк	108,17±13,53	116,30±8,45	30/10	70-150

Примітки: N1/N2 – кількість дітей з перевищенням (недостатністю) допустимого рівня ВМ до та після пектинопрофілактики (%).

*- $p < 0,05$.

Концентрація міді та цинку в крові підвищилась при зменшенні їх екскреції з сечею. Водночас середній рівень свинцю в сечі дошкільнят достовірно збільшився на 23%, що є закономірним результатом його надходження з депонуючих тканин і може розглядатись як позитивний результат (табл. 8.2).

Таблиця 8.2

Результати біомоніторингу ВМ у сечі дітей до та після проведення пектинопрофілактики

Група дітей, відібраних для пектинопрофілактики		Концентрація важких металів, мкг/мл		
		свинець	мідь	цинк
До пектино-профілактики	промисловий №1	0,28±0,05	0,03±0,004	0,54±0,04
	промисловий №2	0,23±0,04	0,040±0,012	0,43±0,06
	разом	0,26±0,04	0,040±0,006	0,490±0,033
Після пектино-профілактики	промисловий №1	0,30±0,03	0,030±0,003	0,50 ±0,04
	промисловий №2	0,30±0,03*	0,04±0,01	0,43±0,05
	разом	0,30±0,02	0,040±0,005	0,470±0,032
N1/N2		78/100	18/11	44/38
Нормативний вміст		0,001-0,025	0,026±0,028	0,450±0,066

Примітки: N1/N2 – кількість дітей з перевищенням (недостатністю) допустимого рівня ВМ до та після пектинопрофілактики (%).

*p<0,05.

Слід відзначити, що тенденція до зниження концентрації свинцю в крові, посилення його елімінації через нирки відбувалась на тлі напруження порфіринового обміну, біохімічним маркером якого є активність δ-АЛК. Курс

пектинопрофілактики сприяв нормалізації рівня δ -АЛК у сечі у 40% дошкільнят (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

**Концентрація δ -АЛК у сечі дітей до та після проведення
пектинопрофілактики**

Район дослідження	Концентрації δ -АЛК у сечі, мг/г креатинину		N1/N2	Нормативний вміст
	до пектино- профілактики	після пектино- профілактики		
промисловий №1	2,23 \pm 0,12	3,19 \pm 0,18	94,6/ 54,7	1,60 \pm 0,19
промисловий №2	1,40 \pm 0,13***	2,25 \pm 0,13***		
разом	2,74 \pm 0,13	1,82 \pm 0,104***		

Примітки: N1/N2 – кількість дітей з перевищенням допустимого рівня ВМ до та після пектинопрофілактики (%).

*** $p < 0,001$.

Внаслідок застосування заходів індивідуальної пектинопрофілактики в дітей знизився вміст свинцю у волоссі на 68%, що спостерігалось у 66% обстежених при підвищенні вмісту міді та цинку (табл. 8.4).

Наведені дані, отримані після проведення курсу пектинопрофілактики в дітей дошкільного віку, свідчать про ефективність використання пропонованого засобу, застосування якого зменшує всмоктування токсичного свинцю, посилює його ренальну елімінацію з організму на тлі нормалізації мікроелементного обміну. Враховуючи відсутність протипоказань, для дітей промислово забруднених територій рекомендується систематичне проведення пектинопрофілактики, яка має здатність до біологічного зв'язування важких металів в організмі й прискорення їх елімінації, що сприяє збільшенню адаптаційно-компенсаторних резервів організму, прискоренню реабілітації та зміцненню здоров'я дитячого населення [10, 22, 48].

Для проведення пектинопрофілактики іншої критичної групи населення (вагітних жінок), відбираються жінки, у крові яких визначається перевищення концентрацій токсичних металів – свинцю і кадмію – відносно існуючих нормативів: свинцю понад 0,2 мкг/мл, кадмію – понад 0,02 мкг/мл. Вживання

пектину проводиться протягом 21 дня, по 12 драже на добу, в 3-4 прийоми, після їжі, запиваючи рідиною [22, 53].

Таблиця 8.4

Результати біомоніторингу ВМ у волоссі дітей до та після проведення пектинопрофілактики

Група дітей, відібраних для пектинопрофілактики		Концентрація важких металів, мкг/мг		
		свинець	мідь	цинк
До пектино-профілактики	промисловий №1	8,04±0,99	7,33±0,93	50,20±4,41
	промисловий №2	8,87±1,13	2,56±0,48	99,93±6,43
	разом	8,52±0,78	4,58±0,58	78,48±5,37
Після пектино-профілактики	промисловий №1	7,94±0,64	8,67±1,67	52,00±4,33
	промисловий №2	4,59±0,79	3,17±0,59	122,2±97,15
	разом	5,83±0,57***	5,41±0,86	92,32±6,49
N1/N2		46/33	76,5/48,8	84,6/34,6
Нормативний вміст (межі коливань)		4,33±0,80	6,96±0,66	130,38±9,50

Примітки: N1/N2 – кількість дітей з перевищенням (недостатністю) допустимого рівня ВМ до та після пектинопрофілактики (%).

***p<0,001.

Курс пектинопрофілактики позитивно впливає на вміст ВМ в індикаторних середовищах обстежених жінок [17, 53]: зменшився на 25-30% вміст свинцю, кадмію в крові (рис. 8.5) при одночасному збільшенні концентрації заліза, цинку та міді на 5-50%. Так, як і у випадку вживання пектинових препаратів у дітей, у вагітних у сечі – середовищі довготривалого надходження ВМ в організм – відбувалося посилення ренальної елімінації абіотичних ВМ на 25-85% при затримці в організмі есенціальних мікроелементів, що розцінюється як позитивний результат застосування індивідуальної біопротекції (табл. 8.5).

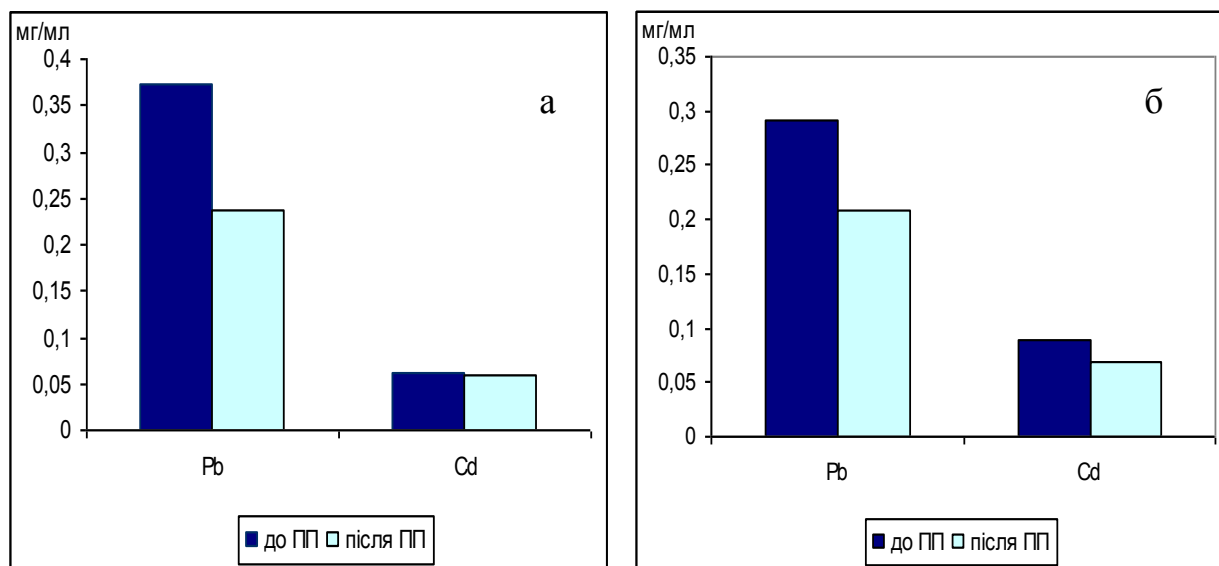


Рис. 8.2. Вміст Pb і Cd у крові жінок Індустріального (а) та Ленінського (б) районів м. Дніпропетровська до та після пектинопрофілактики (ПП)

Після вживання пектинового препарату нормалізувався порфіриновий обмін, про що свідчить зниження концентрації δ -АЛК в сечі до фізіологічної норми, знизився ризик розвитку гіпоксії у вагітної за рахунок поліпшення показників периферійної крові (гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів та ретикулоцитів) та киснево-транспортної функції [17, 22, 53].

Таблиця 8.5

Результати біомоніторингу ВМ у сечі вагітних жінок м. Дніпропетровська до і після проведення пектинопрофілактики (ПП), мкг/мл

ВМ	Індустріальний район		Ленінський район		Норматив
	до ПП	після ПП	до ПП	після ПП	
Свинець	0,035	0,044	0,0435	0,059**	0,04
Кадмій	0,083	0,14***	0,085	0,117**	0,08
Марганець	0,049	0,015***	0,0245	0,015**	0,045
Хром	0,153	0,15	0,085	0,249***	0,5
Нікель	0,007	0,002***	-	-	0,08
Мідь	0,044	0,05	0,07	0,024***	-
Цинк	0,345	0,228***	0,265	0,219	-
Залізо	5,56	2,84**	3,32	2,65***	-

Примітки: ** - $p < 0,01$;

*** - $p < 0,001$

Таким чином, комплекс заходів, спрямованих на оздоровлення якості довкілля та внутрішнього середовища організму людини сприяє, певною мірою, збереженню та зміцненню здоров'я людини, нормалізації мікроелементного, зокрема селенового, статусу організму.

Комплексний профілактичний підхід характеризує поетапну систему заходів, яка розроблена Н.А.Аджганяном и А.В. Скальным [3] та спрямована безпосередньо на нормалізацію мікроелементного статусу організму людини (рис. 8.6).

Так, на першому етапі шляхом рандомізованого визначення мікроелементів у різних об'єктах довкілля та біосубстратах населення (грунт, вода, повітря, кров, волосся, нігті) визначається тип біогеохімічної техногенної провінції, формуються групи підвищеного ризику за мікроелементозами серед досліджуваного контингенту, робиться висновок щодо реальної поширеності мікроелементів на територіях.

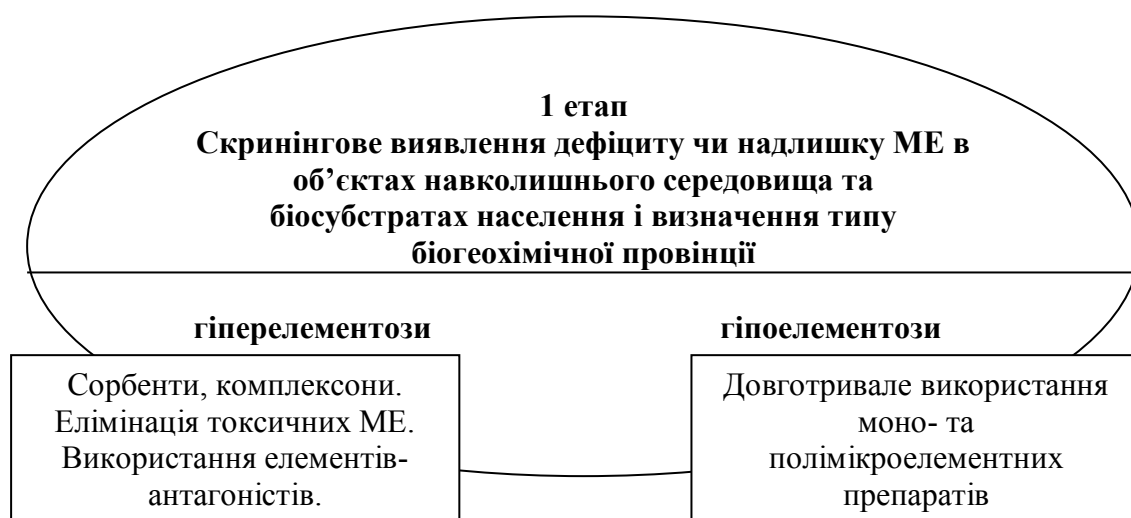


Рис. 8.6. Система заходів щодо оптимізації мікроелементного балансу в населення

На другому етапі в разі виявлення гіпермікроелементозів призначаються курси препаратів, що забезпечують виведення токсичних мікроелементів: сорбенти (альгінат, мариніл, полісорб, харчові волокна, тіосульфат натрію тощо). Використання вказаних препаратів сприяє нормалізації внутрішньоклітинного балансу нутрієнтів та енергетики клітини.

На третьому етапі призначаються курси полі- та моноелементних препаратів. Ці препарати відновлюють баланс есенціальних мікроелементів після припинення елімінації токсичних мікроелементів та ксенобіотиків. Така схема може бути досить ефективною як у випадку мікроелементозів (йод-,

селен-, залізодефіцитні стани), так і полімікроелементозів (комбінований дефіцит есенціальних та надлишок токсичних мікроелементів).

Автори зазначають, що впровадження такої системи заходів необхідне, оскільки вони, на жаль, не проводились у жодному населеному пункті, в той час як рівень захворюваності мікроелементозами неуклінно зростає. Отже, концепція стабілізації здоров'я населення не може розглядатись без досконало розроблених програм щодо корекції його мікроелементного статусу.

Як правило, клінічні ознаки мікроелементозів вказують на кінцеву стадію процесу. Корекція мікроелементного статусу повноцінна, якщо на її фоні досягається відновлення функції органів та тканин. Така задача ідеальна та одночасно досить важка. Використання мікроелементних екологопротекторів з профілактичною метою дозволяє скорегувати відхилення в мінеральному обміні на початкових етапах і тим самим попередити розвиток хвороб, які викликаються, як правило, недостатнім надходженням мікроелементів в організм [3].

Якщо питання забезпеченості населення такими есенціальними мікроелементами, як мідь, цинк, йод, у вітчизняній літературі широко висвітлюється, то дані щодо реальної забезпеченості організму мешканців нашої держави селеном досить обмежені.

Як відомо [18, 65, 123, 201], напружена й незадовільна екологічна ситуація в Україні в цілому, особливо в Донецько-Придніпровському регіоні, сформована регіональним комплексом природних факторів, специфічним антропогенним забрудненням ґрунтів, водних та повітряних басейнів. Стан довкілля переважної частини території регіону характеризується як незадовільний, а подекуди навіть катастрофічний [125]. У цих умовах зрозумілою стає увага вчених до таких природних захисників організму, як селен.

Проаналізувавши практично весь масив доступних даних наукової літератури, а також ґрунтуючись на результатах власних досліджень, можна зробити висновок, що на забезпеченість організму селеном впливають декілька факторів (рис. 8.7): біологічні (стать, вік); антропогенні (незадовільна ситуація стосовно стану навколишнього середовища, його контамінація різноманітними ксенобіотиками є однією з провідних причин розвитку селенової недостатності згідно з отриманими нами результатами досліджень та особливо актуальна для промислово розвинутих територій, що узгоджується з даними літератури [143]); медичні (захворювання людини можуть бути як наслідком, так і причиною недостатнього рівня забезпеченості селеном) та якість харчування.

Згідно з результатами наших досліджень, селеновий статус населення промислового регіону відповідає, в середньому, субоптимальному рівню

забезпеченості та на 16% нижче оптимальних величин, рекомендованих Національною науково-дослідницькою радою США та рядом провідних вчених з цієї проблеми - 0,115-0,130 мг/л [143, 221]. Аналіз індивідуальних рівнів селенового статусу виявив наявність селенодефіциту різного ступеня – від глибокого дефіциту (вміст біотика нижче 0,070 мг/л), легкої форми недостатності (0,07-0,09 мг/л) до субоптимального рівня (0,09-0,115 мг/л). Тільки для 16% населення урбанізованих територій характерний оптимальний та вище оптимального рівень селензабезпеченості. Результати біомоніторингу підтверджуються ситуацією щодо стану здоров'я населення - показники захворюваності та смертності від окремих нозологічних форм серцево-судинних та онкологічних захворювань вищі на територіях зі значним розвитком промисловості та від'ємно корелюють з величинами вмісту селену в об'єктах довкілля та селеновим статусом мешканців.

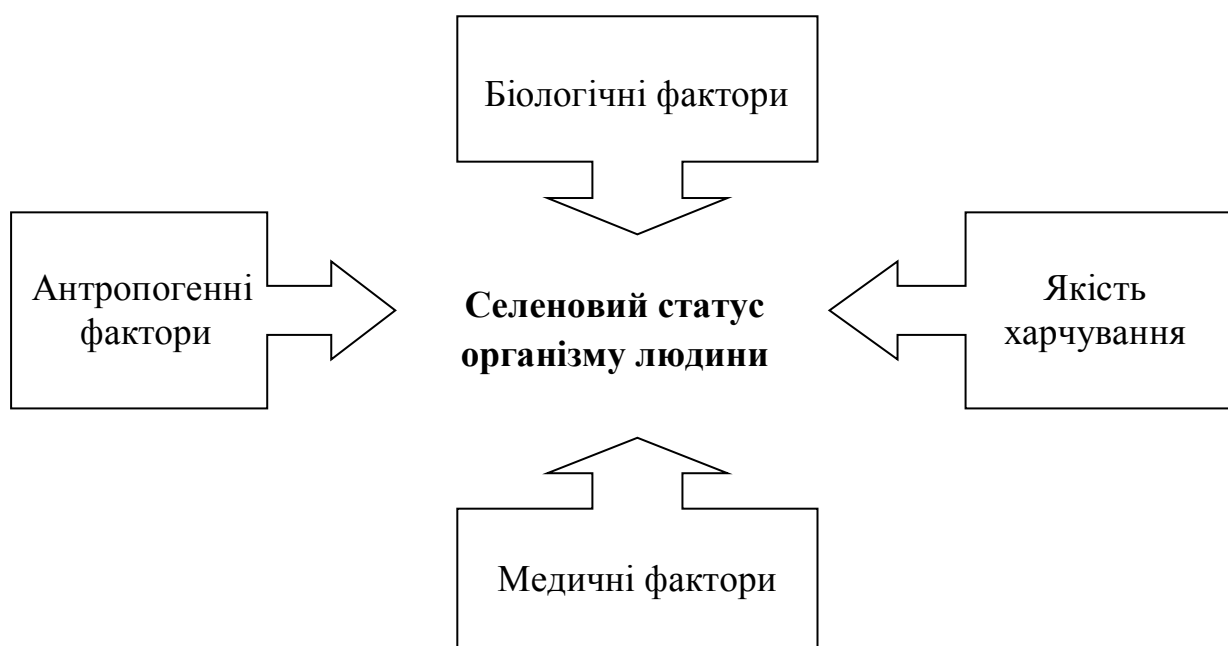


Рис. 8.7. Залежність селенового статусу від факторів довкілля та внутрішнього середовища організму людини

Така ситуація зумовлює необхідність розробки й впровадження гігієнічних рекомендацій щодо корекції селенового статусу населення з урахуванням регіональних особливостей промислово розвинутих територій.

Досвід інших країн, наприклад Фінляндії, свідчить про ефективність реалізації широкомасштабної загальнонаціональної селенової програми, протягом якої вносились селенові добрива у ґрунт та використовувалось штучне селенування харчових продуктів. У результаті цього рівні

захворюваності та смертності населення від хвороб системи кровообігу зменшилися удвічі, концентрація селену в сироватці крові здорових дітей підвищилася з 0,87 ммоль/л (1985 р.) до 1,33 ммоль/л (1990 р.) [220, 298].

У результаті проведених досліджень по вивченню особливостей забезпеченості селеном населення України Б.П.Сучков [193] на підставі використання теоретичних основ гігієни сформулював основний зміст заходів щодо контролю за надходженням селену до організму людини та його корекції з метою профілактики селендефіцитних захворювань та підвищення опірності організму:

1. Розрахунок вмісту селену в наборі харчових продуктів добового раціону з урахуванням можливих кулінарних втрат [194]. Для спрощення розрахунків ми подаємо запропонований авторами метод у вигляді такої формули:

$$K = \frac{W \times N}{100} \times 0,5 \quad (8.1)$$

де: W - вага продукту, зазначеного в розкладці блюда, виражена в грамах;

N - вміст селену в продукті, зазначений у табл. 8.6;

$0,5$ – коефіцієнт, що вказує на відсоток кулінарних втрат селену, який в середньому становить 50%.

2. Зіставлення одержаних даних з «Нормами фізіологічних потреб у харчових речовинах та енергії для різних груп населення України» [130] від 18.11.1999 р. Згідно з цим документом, норма добового споживання селену в Україні встановлена на рівні 50 мкг для жінок та 70 мкг для чоловіків;

3. Корекція вмісту селену за рахунок підбору відповідних харчових продуктів (у першу чергу доступних для основних верств населення) - м'ясні субпродукти (нирки, печінка), яловичина, риба, хліб з борошна грубого розмолу, горох, рис, гречка, горіхи.

За наявності умов доцільно проводити лабораторний контроль щодо визначення вмісту мікроелемента у готових стравах, у першу чергу в дитячих та лікувально-профілактичних закладах.

Грунтуючись на рекомендаціях фахівців з цієї проблеми, можна згрупувати запропоновані різними вченими методи корекції забезпеченості селеном до таких головних напрямків (рис. 8.8) [172, 195].

Таблиця 8.6

**Середній вміст селену в основних продуктах харчування населення
України**

Групи харчових продуктів	Вміст селену, мкг/100 г
Хліб, борошно, крупи	
Хліб пшеничний (з муки 2 сорту)	28
Хліб житній	28
Борошно, крупи (крім кукурудзяної)	30
Борошно (крупа) кукурудзяна	8
М'ясо та м'ясні продукти	
М'ясо (нежирне)	29
Печінка	45
Нирки	140
Птиця	10
Риба	47
Жири, молоко, молочні продукти та яйця	
Жири, сметана	сліди
Молоко коров'яче цільне	10
Сир (20% жирності)	30
Сир твердий	10
Яйце	2
Овочі та гриби	
Картопля свіжа	14
Капуста білокачанна (свіжа та квашена)	6
Буряк столовий свіжий	14
Морква свіжа	9
Помідори свіжі та консервовані	1
Огірки свіжі та консервовані	6
Редька	4
Цибуля ріпчаста	10
Часник свіжий	25
Гриби свіжі	13
Фрукти	
Яблука свіжі	0,1
Інші продукти	
Цукор	сліди
Чай	сліди
Кава натуральна	сліди

Однак, результати проведених нами досліджень, а також дані літератури [193], свідчать, що такий напрямок корекції недостатнього рівня селену, як внесення в мінеральні добрива неорганічних форм селену, для промислових територій, зокрема для Дніпропетровської області, неприйнятна, оскільки вміст мікроелемента в ґрунтах та природних водах достатній [16, 116].

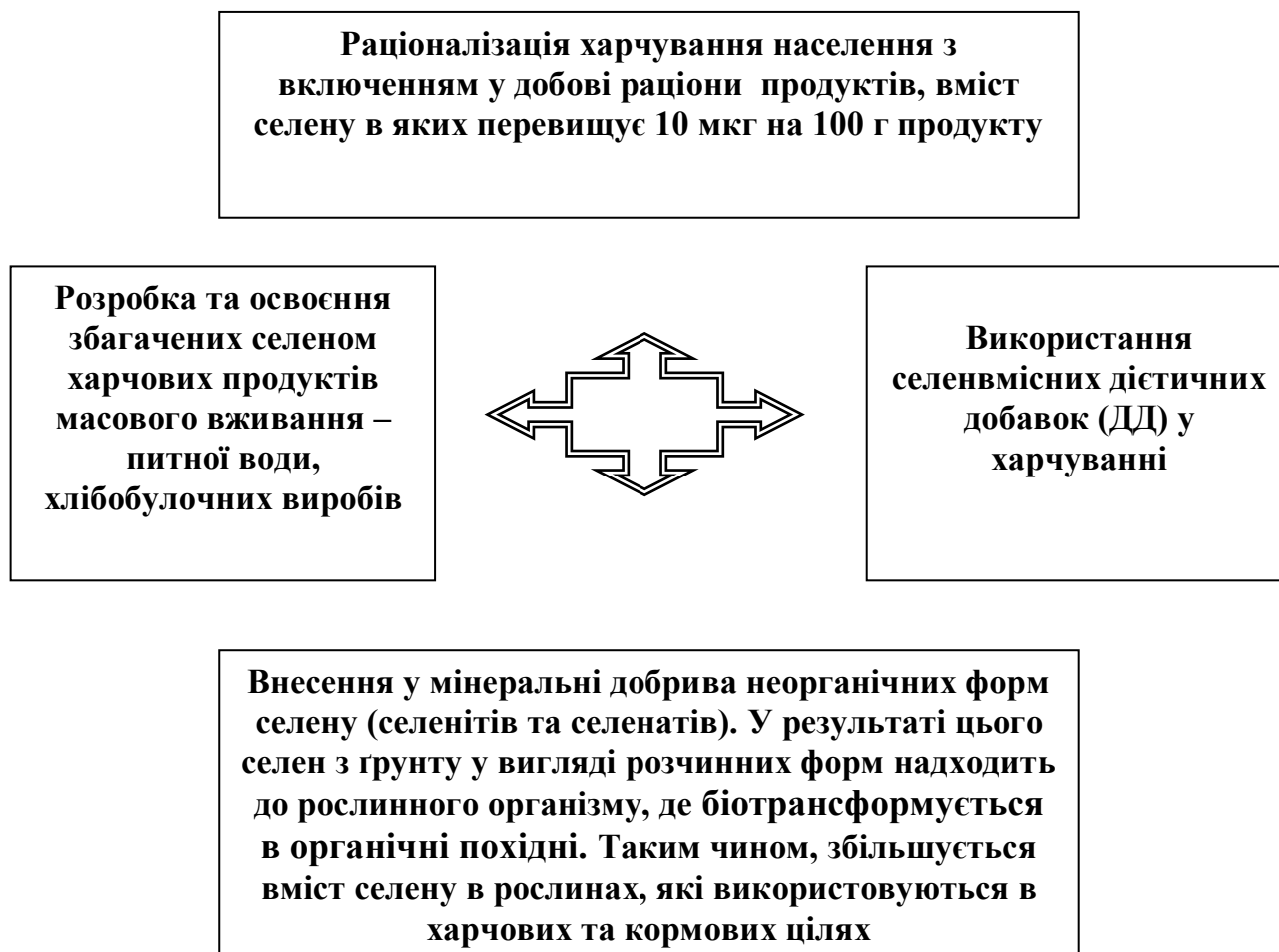


Рис. 8.8. Головні напрямки корекції селенового статусу населення

Питання створення збагачених селеном харчових продуктів [122] є перспективним, проте воно потребує суворого контролю як з боку споживчих організацій [111] (обов'язкове маркування таких продуктів на етикетках), так і з боку органів санітарно-епідеміологічної служби, а тому потребує суттєвих фінансових витрат. Крім того, існує можливість неконтрольованого збільшення вживання населенням селену з такими продуктами харчування, передозування і порушення природного балансу мікроелементів взагалі, що також є несприятливим фактором. Хоча слід зазначити, що на сьогоднішній день існує ціла низка досліджень, що підтверджують ефективність селенування харчових продуктів та питної води. Так, наприклад, докази ефективності використання

питної води, збагаченої одночасно селеном та йодом, показана Н.Н. Мантлер и соавт. [212] (табл. 8.7).

Таблиця 8.7

**Рівень селену в сечі дослідної та контрольної груп
у двомісячній динаміці**

Період	Середнє значення, мкг/л	Виведення селену із організму, мкг/л					
		20-400 (норма)		5-20 (нижче норми)		< 5 (значно нижче норми)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Дослідна група (n=26)							
До експерименту	10,4	0	0	18	69,2	8	30,8
1 місяць	12,26	1	3,8	25	96,2	0	0
2 місяці	14,7	2	7,7	24	92,3	0	0
Контрольна група (n=17)							
До експерименту	3,7	0	0	4	23,5	13	76,4
1 місяць	2,46	0	0	2	11,8	15	88,2
2 місяці	3,99	0	0	3	17,6	14	82,4

З даних таблиці стає зрозумілим, що на початку дослідження рівень селену в сечі був нижчий та значно нижчий від норми в обох групах. Через місяць у дослідній групі рівень виведення мікроелемента з сечею, який відповідав нормі, спостерігався в 3,8% випадків, а через 2 місяці – у 7,7% випадків, а рівень виведення, який класифікується як «значно нижчий від норми» не реєструвався взагалі. У контрольній же групі вміст селену в сечі суттєво не змінився. Грунтуючись на отриманих результатах, автори роблять висновок, що вживання питної води з вмістом селену у концентрації 6 мкг/л призводить до збільшення його вмісту в сечі, що є опосередкованим показником збільшення його концентрації в організмі і є профілактичним засобом розвитку селенодефіциту.

Найбільш значущим та безпечним, за даними різних авторів [131, 172, 193], для здоров'я населення все-таки є корекція харчування шляхом підбору відповідних харчових продуктів. Таким методом цілком можливо усунути незначний дефіцит селену у 40% обстеженого нами населення [137], рівень мікроелемента в організмі яких є субоптимальним.

Селен міститься практично у всіх харчових продуктах, проте існують природні джерела мікроелемента, в яких вміст його особливо значний.

Результати аналізу даних літератури [163], а також узагальнення власних даних, з урахуванням фактора споживчої доступності для населення промислового регіону, дозволило виділити продукти харчування з підвищеним вмістом селену (табл. 8.8).

Проте слід зазначити, що значна частина вказаних продуктів харчування в результаті кулінарної та термічної обробки втрачає в середньому до 50% [193, 194] селену. Таким чином, для збільшення надходження біоелемента необхідно, по можливості, споживати термічно необроблені продукти харчування.

Біозасвоюваність селену коливається від 50 до 90% [164, 172] і залежить від низки факторів. Біодоступність мікроелемента залежить від його хімічної форми - вища для органічних сполук порівняно з неорганічними, біодоступність селенату вища ніж селеніту селену. За даними В.А. Тутельяна та ін. [172], добра біодоступність притаманна селену, що міститься в продуктах рослинного походження - пшениці. Низька біодоступність властива для селену, що міститься у продуктах переробки сої. Вона підвищується при достатньому надходженні до організму білків, метіоніну, вітамінів А, Е, С, В₂ та В₆. Зменшення біодоступності спостерігається при надмірному споживанні солодощів, вживанні «лужних» продуктів (молоко), підвищеному надходженні різноманітних ксенобіотиків, серед них - токсичних ВМ, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту [163].

Таким чином, незамінною складовою щоденного раціону харчування людини мають бути пшеничний хліб, рослинні та тваринні продукти, вміст селену в яких становить понад 10 мкг/100 г продукту.

Важливим фактором є раціональне харчування, вживання вітамінних препаратів, особливо у зимовий та весняний період, коли спостерігається значний дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів, здоровий спосіб життя.

Згідно з рекомендаціями вітчизняних та зарубіжних вчених [164, 193], незначний дефіцит селену можливо усунути призначенням адекватної дієти. Тільки при більш глибокому селенодефіциті, а також у разі неефективності корекції харчового раціону продуктами з високим вмістом селену, що можливо за наявності спадкових захворювань – глутатіопероксидазної ферментопатії, муковісцидозі, міотонічній дистрофії, тощо [193] необхідно використовувати дієтичні добавки, а в деяких випадках - навіть лікарські препарати [91, 163, 190].

Таблиця 8.8

Вміст селену в продуктах харчування (мкг/100 г продукту)

Продукти	>20	10-20	1-10	<1
Хліб пшеничний	+			
Хліб житній	+			
Горох	+			
Рис	+			
Гречка	+			
Картопля		+		
Капуста білокачанна			+	
Цибуля ріпчаста			+	
Буряк столовий		+		
Гриби	+	+		
Часник	+	+		
Горіхи		+	+	
Свинина		+		
Яловичина	+			
Птиця		+		
Риба річкова		+		
Морепродукти		+		
Молоко цільне			+	
Сир жирний	+			
Пивні дріжджі	+			
Яйця				+
Насіння соняшнику				+
Кокос	+	+		
Маслини	+	+		
Фісташки	+			
Пивні дріжджі	+			
Морські водорослі	+			
Пшеничні зародки	+			
Оливкова олія	+			
Спаржа			+	
Полуниця			+	

Селен є одночасно й есенціальним, і токсичним мікроелементом, ось чому призначення селенвмісних препаратів представляє небезпеку передозування при безконтрольному прийомі та порушенні технології виробництва [333, 472]. Крім того, всмоктування селену з продуктів харчування чи ДД утруднене при недостатності в харчуванні білків, несприятливому екологічному впливі.

Селенвмісні ДД містять різні хімічні форми селену – неорганічні (селеніт натрію) та органічні (селенометіонін та синтетичні L-амінокислоти).

Проблема вибору адекватного селенвмісного препарату для корекції селенової недостатності досить актуальна на сьогоднішній день та активно вивчається вченими світу. Так, Л.А. Решетник и соавт. [162] наведені результати корекції селенового статусу сухим порошком топіамбура (вміст селену – 0,5 мкг/людину). Корекція була проведена у 10 дітей віком 3-12 років з дисметаболічною нефропатією. ДД призначали в дозі 0,5 г/кг ваги 2 рази на день за 20 хвилин до прийому їжі протягом 30 днів (вміст селену - від 0,5 мкг/добу до 1,34 мкг/добу). При цьому проводили визначення мікроелемента в сироватці крові, а також волосся до та після 1,5 місяців після закінчення прийому ДД.

У результаті корекції вміст селену у сироватці крові збільшився з $87,7 \pm 5,7$ мкг/л до $104,5 \pm 4,6$ мкг/л, тобто на 19,1% від вихідного рівня. Стосовно вмісту біотика у волоссі, то після прийому сухого порошку топіамбура вміст селену підвищився з $0,68 \pm 0,26$ мкг/г до $2,91 \pm 0,10$ мкг/г, тобто вміст селену у волоссі збільшився на 328% від вихідного рівня. Вчені дійшли висновку, що сухий порошок топіамбура може бути рекомендовано для підвищення селенового статусу населення.

За вмістом селену в добовій рекомендованій дозі препарату селенвмісні дієтичні добавки можна розділити на чотири групи (табл. 8.9).

Ефективність усіх вказаних форм для корекції дефіциту мікроелемента приблизно однакова – всі вони при курсовому прийомі підвищують вміст селену в плазмі, що є критерієм забезпеченості біотиком [164, 172].

Проте, вибираючи той чи інший препарат, слід пам'ятати, що різниця між безпекою та токсичністю різна в кожному випадку. Найбільш легко передозувати неорганічні форми: максимально допустима доза для селеніту становить всього 400 мкг/добу. При однократному прийомі селеніт натрію швидко всмоктується в кров (50% від кількості, що надійшла до організму), а частина його (не потрапляючи в тканини) так само швидко виводиться нирками. Частина, що залишилась, стимулює синтез селенопротеїнів, активізує діяльність імунної системи, незважаючи на те, є в цьому необхідність чи ні.

Класифікація селенвмісних дієтичних добавок (ДД)

Вміст селену в рекомендованій добовій дозі	Назва ДД	Фірма виробник, країна
≤ 25 мкг	«Вітрум форайз форте»	«Unifarm», США
	«Мультимакс»	«Unifarm», США
	«Центрум»	«Lederle», Італія
	«Супер-антиоксидант»	«Vitro-life», Швеція
	«Максигвен»	«Hankmatukki»
	«Цевітам»	«Pennex L»
	«Триовіт»	«KRKA», Словенія
	«Селмевіт»	«Уфавіта», Росія
≤50 мкг	«Селен»	«Sona Nutrition», Ірландія
	«Мультитабс класичний»	«Ferrosan», Данія
	«Вітабс максі»	«Hankmatukki»
	«Максі-Байкал»	«Hankiliatukki»
	«Вітабс-антиоксидант»	«Hankinatuldd»
	«Енергін»	«GlaxoSmithKline», Великобританія
	«Селекор»	Росія
	«Селен-Актив»	«АМРІТА», Україна
	«Вітамакс»	«Amoum»
≤100 мкг	«Олігогал - Se»	ICN Galenica, Югославія
	«Барба-йод»	«ЕкоМедПродукт», Україна
	«СЕЛЕН мікро»	«ДОІРЕА», Україна
	«Селен-бонус»	
	«Доловіт з селеном»	«Nattermann»
	«Мега-Натріумселеніт»	«MEGA-Pharmaceutical»
	«Теравіт тонік»	«Sagmel », США
	«Менопейс»	«Vitabiotics», Великобританія
>100 мкг	«Гумет-Р»	«Horison-Multiplan KFT», Угорщина
	«Пленіл»	«UPSA», Франція

Неорганічний селен подразнює шлунково-кишковий тракт і сприяє неконтрольованому росту кишкової мікрофлори – як нормальної, так і патогенної та умовно-патогенної, що може призвести до розвитку дисбактеріозів.

Селенометіонін, який входить до складу отриманих шляхом біотрансформації водоростей та дріжджів – найбільш фізіологічний донор селену, всмоктується так само як і селеноцистеїн, проте ефекту слід чекати певний час. Справа в тому, що активною формою селену в організмі є селеноцистеїн, а він може надходити тільки з продуктами тваринного походження. Селенометіонін із дріжджів та водоростей спочатку вбудовується в структурні білки і тканини та виконує функцію звичайного метіоніну. Після того, як білки зістаряться, організм їх утилізує. Селенометіонін проходить декілька перетворень, у результаті яких з нього вивільняється неорганічний селен і бере участь в утворенні селеноцистеїну.

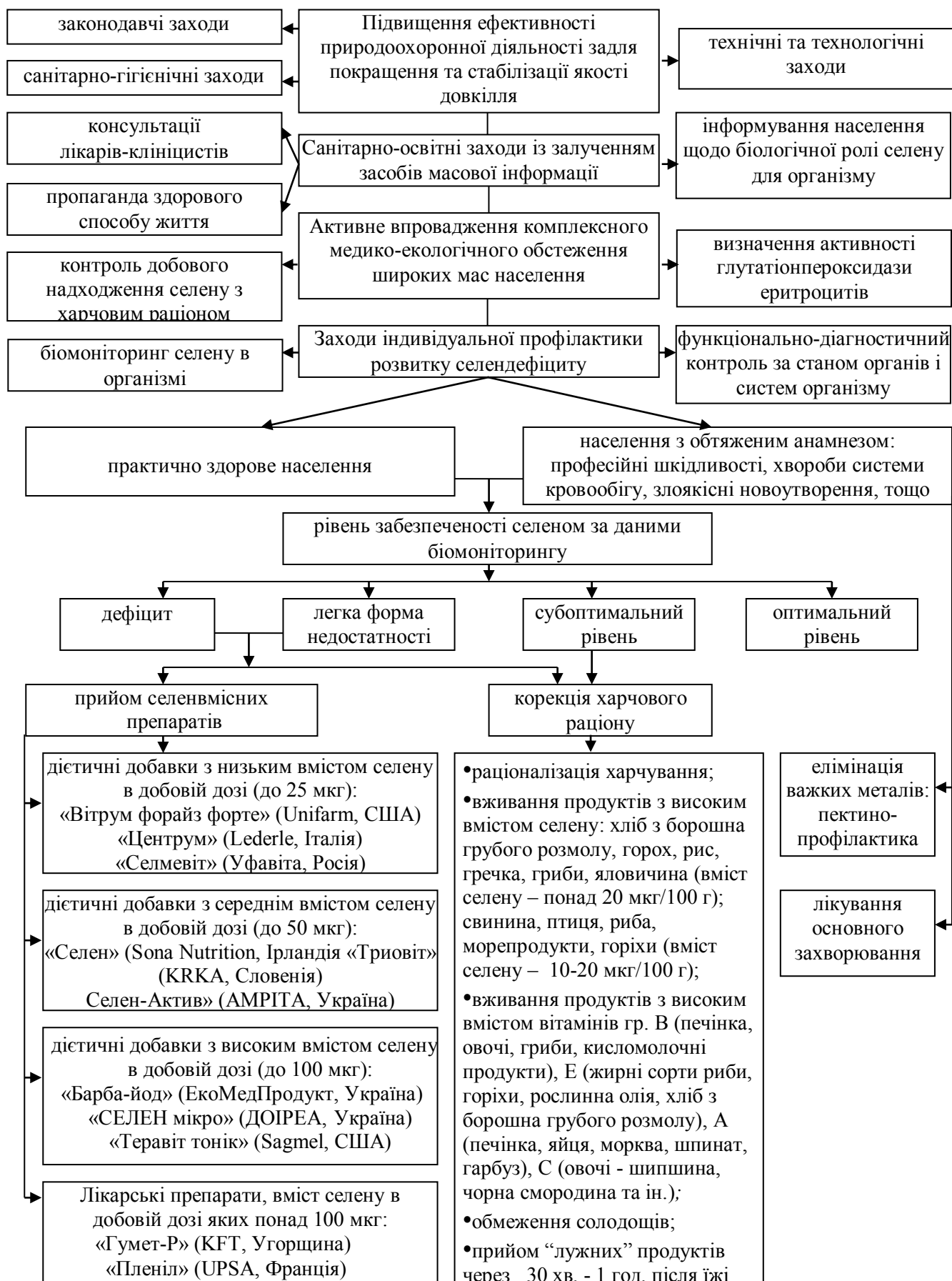
Селенопіран та селексен є жиророзчинними формами селену, токсичність їх низька (3 клас токсичності), передозування практично неможливе навіть при одночасному вживанні цілої упаковки. Селексен є основною дієчою речовиною в ДД «Селен-актив». Диметилпірасолілселенід у складі ДД «Селекор» є водорозчинною органічною сполукою, відзначається досить низькою токсичністю (4 клас).

Слід наголосити, що при існуванні широкого вибору препаратів, які містять селен, вибір для кожної людини повинен проводитись індивідуально, з урахуванням даних анамнезу (місця і тривалості проживання, профшкідливостей, фізіологічних станів тощо), клінічних протипоказань, на основі результатів біомоніторингу та під постійним контролем лікаря.

Всебічний аналіз та узагальнення існуючих наукових даних разом з результатами власних досліджень дозволили нам розробити комплекс профілактичних заходів щодо оптимізації селенового статусу задля збереження та зміцнення здоров'я населення, який можна представити у такому вигляді (схема 8.1).

Таким чином, поряд з використанням різноманітних заходів загального характеру, спрямованих на покращення екологічної ситуації на території промислово-розвинутих регіонів та підвищення рівня гігієнічної освіти населення, для досягнення ефективних результатів щодо оптимізації селенового статусу мешканців важливою складовою є рання діагностика та корекція порушень мікроелементного, зокрема селенового статусу, провідним аспектом якої є індивідуальний підхід до кожної конкретної людини та активна співпраця лікарів гігієнічного та клінічного профілів.

Схема 8.1. Комплекс профілактичних заходів щодо оптимізації селенового статусу населення Дніпропетровської області



У процесі узагальнення власних результатів у площині вже встановлених на сьогоднішній день даних щодо значення для людини селену, автори вважали за доцільне дотримуватись поміркованості і певного вектора наукової об'єктивності глибини пізнання такої актуальної проблеми і для клінічної, і для профілактичної медицини.

Доречно навести цікаву думку, яку свого часу висловив Б. Шоу: «Ученый, который в поисках истины все дробит, что изучает, в конце концов изучает все ни о чем».

Тому задля уникнення зайвої подрібненості в аналізі вже встановлених наукових фактів щодо селену, ми дозволили собі спробу інтегровано представити матеріали, добре пам'ятаючи, що успішність вирішення проблеми можлива завдяки мультидисциплінарності із залученням біологів, фізіологів, клініцистів, гігієністів, хіміків тощо.

Окреслюючи вже встановлені на цей час дані щодо одного з найменш досліджених мікроелементів – селену, ми зробили спробу доповнити базу даних рядом нових медико-біологічних результатів, розкрити певні закономірності розповсюдження селену у промислово розвинутomu регіоні, встановити і оцінити особливості взаємозв'язків у життєзабезпечуючих середовищах та в організмі людини в реальних умовах її існування, визначити вплив зовнішньої техногенної експозиції на рівень селенового статусу організму, обґрунтувати власний погляд на доцільність селенізації харчових продуктів для мешканців індустріально розвинутого міста.

Головним внеском наших досліджень у розвиток проблеми селену є дані щодо його вмісту в життєзабезпечуючих об'єктах довкілля промислової території – Дніпропетровської області та організмі її мешканців, які свідчать, що не тільки геохімічна, але й антропогенна складова визначає забезпеченість організму селеном.

Виявлено важливу залежність вмісту селену від виду вододжерела та зональності його розповсюдження, внаслідок чого навіть на відносно незначній відстані мають місце суттєві коливання вмісту селену у ґрунтових водах у 1,7-2 рази по горизонталі (у різних районах) та по вертикалі (глибина залягання підземних горизонтів), які в деяких випадках навіть вищі за ГДК.

Встановлені міцні кількісні взаємозв'язки вмісту селену у різних середовищах довкілля, які дали можливість розрахувати т.з. «порогові концентрації», що тотожні середньостатистичному рівню специфічних захворювань та/або смертності популяції і можуть застосовуватись при

регіональному нормуванні цього бітика. У зв'язку з цим знижений вміст селену у воді, харчових продуктах і раціонах та біосубстратах може слугувати прогностичним критерієм ризику підвищення захворюваності та смертності населення від серцево-судинних та онкологічних захворювань, як дієвий захід в управлінні суспільним здоров'ям.

Встановлені нами й неочікувані результати щодо забезпеченості організму мешканців промислової території за даними біомоніторингу. Так, незважаючи на достатність Se в раціонах харчування, оптимальність його в організмі має місце тільки у 11 % населення, а субоптимальність – у 42%.

Зважаючи на застереження академіка В.А. Тутельяна [172] щодо обережності екстраполяції на людину експериментальних даних, отриманих на тваринах, по забезпеченню організму селеном, у наших результатах не встановлений антагонізм цього мікроелемента зі свинцем та кадмієм у воді та харчових раціонах. Разом з тим у внутрішньому середовищі жителів промислової території цей біоефект існує, посилюючи розвиток селендефіцитних станів у населення. Усупереч вищевикладеному, ми все ж таки переконані у недоцільності масової селенізації харчових продуктів для населення дослідженого регіону (Дніпропетровської області).

Слід підкреслити, що існуючий рівень пізнання селену надихає фахівців на нові наукові обрії його дослідження. Так, окремі аспекти проблеми селену доповнюються необхідністю розробки оптимальної добової потреби для населення промислово забруднених територій, індикаторних скринінгів селенової недостатності для населення, виявлення чутливих показників прихованих форм селендефіциту, регіонального нормування селену для населення, експонованого техногенним навантаженням, розширення епідеміологічних спостережень як обов'язкової складової при обґрунтуванні доцільності селенізації харчування населення тощо.

В умовах насиченості фармацевтичного ринку селеновміщуючими препаратами гостро постала проблема неконтрольованості їх вживання населенням. Поряд з цим недостатньо вивчена ефективність різноманітних видів цих фармпрепаратів, а застосування для їх виготовлення новітніх нанотехнологій має великі медико-соціальні, екологічні й економічні перспективи у вирішенні проблеми мікроелементозів населення.

Отже, науковій долі наймолодшого мікроелемента – селену притаманно ще багато невідомого, процес активного пізнання селену набирає обертів і безсумнівно готує багато вкрай важливого для людини і її здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Г.М. О содержании селена у здоровых лиц и при некоторых гематологических заболеваниях/ Г.М. Абдуллаев // Селен в биологии. – Баку, 1976. – Т.1. – С. 136-139.
2. Аверьянов В.Н. Гигиеническая оценка влияния окружающей среды на состояние здоровья промышленного города в условиях страховой медицины / В.Н. Аверьянов, В.М. Боев, В.Н. Дунаев // Гигиена и санитария. – 2003. - №2. – С. 11-15.
3. Аджаян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А. Аджаян, А.В. Скальный. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.
4. Андрияшина Н.А. Многоэлементный состав крови у мужчин без и с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Н.А. Андрияшина. – Новосибирск, 2007. - 24 с.
5. Анке М. Потребление, совокупное усвоение, баланс микроэлементов и риск его нарушения у взрослых людей на смешанной диете и вегетарианцев, потребляющих в пищу молоко и яйца / М. Анке, Р. Мюллер, У. Шеффер // Микроэлементы в медицине. – 2005. - №6 (2). С. 1-14.
6. Атауллаханов И.А. Обмен меди в организме женщин при физиологических и некоторых патологических процессах / И.А. Атауллаханов // Биологическая роль меди. – М.: Наука, 1970. – С.271-277.
7. Бабенко Г.А. Влияние различного содержания селена в пище на рост трансплантированных и химически индуцированных опухолей / Г.А.Бабенко, И.П. Погрибный // Вопр. питания. – 1986. - №3. – С. 65-60.
8. База даних «Здоров'я для всіх» Україна. - 2007 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.medstat.com.ua>.
9. Баранова Т.А. Селенодефицитные состояния на территории области / Т.А. Баранова // Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. – Кн. I. – С. 778-782 .
10. Белицкая Э.Н. Гигиеническое обоснование пектинопрофилактики для повышения адаптации и реабилитации экологозависимых состояний у детей / Э.Н. Белицкая, Е.В. Антонова, В.И. Главацкая // Сб. докладов IV Всемирного конгресса по астме, IX Международный конгресс по клинической патологии. – Бангкок, Тайланд. – 2004. - № 193. – С. 100.

11. Белицкая Э.Н. Особенности загрязнения атмосферного воздуха промышленного региона / Э.Н. Белецкая // Врачеб. дело. – 1996. – № 5-6. – С. 73-76.
12. Белицкая Э.Н. Содержание селена в объектах окружающей среды Днепропетровской области – крупнейшего промышленного региона Украины / Э.Н. Белецкая, Н.М. Зубик // Аллергология и иммунология. - 2007. – Т. 8, № 3 – С. 345.
13. Биоселен – эффективное средство в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / [Иванов В.Н., Никитина Л.П., Анакина Л.В., Соловьева Н.В.] // Морской медицинский журнал. – 1997. – Т.4, №1. – С. 39-43.
14. Биоэлементы и донозологическа диагностика / [Боев В.М., Быстрых В.В., Верещагин Н.Н. и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т.5, вып. 4. – С. 17-20.
15. Білецька Е.М. Біомікроелементи – селен, мідь та цинк у харчуванні населення промислово розвинутих територій / Е.М. Білецька, Н.М. Зубик // Проблеми природокористування, сталого розвитку та техногенної безпеки регіонів: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф. – Д., 2007. – С. 79-80.
16. Білецька Е.М. Гігієнічна оцінка вмісту мікроелемента селену у воді Дніпропетровської області / Е.М. Білецька, Н.М. Зубик // Довкілля та здоров'я. – 2007. - №1. – С. 56 - 60.
17. Білецька Е.М. Метод застосування пектинового драже для профілактики репродуктивних ускладнень у вагітних, обумовлених впливом важких металів / Е.М. Білецька, О.В. Антонова, Т.А. Головова // Інформаційний лист. – К., 2003. – 3 с.
18. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика важких металів у навколишньому середовищі та їх вплив на репродуктивну функцію жінок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук / Е.М. Білецька. – Дніпропетровськ, 1999. – 30 с.
19. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика вмісту мікроелементів у питній воді м. Дніпропетровська / Е.М. Білецька, Н.М. Зубик // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (другі марзеевські читання): Зб. матеріалів наук.-практ. конф. – К., 2006. – С. 30-31.
20. Білецька Е.М. Фізіолого-гігієнічні особливості забезпеченості селеном міського населення Дніпропетровської області та його вплив на показники цереброваскулярної захворюваності / Е.М. Білецька, Н.М. Онул, Г.М. Остропольська // Довкілля та здоров'я. – 2008. - №2. – С. 60-62.
21. Білявський Г.О. Основи загальної екології / Г.О. Білявський, М.М.Падун, Р.С. Фурдуй. 2-ге вид. - К. : Либідь, 1995. – 368 с.

22. Біопрофілактика розвитку екозалежної патології у критичних верств населення індустріальних міст / [Білецька Е.М., Антонова О.В., Головкова Т.А. та ін.]. - Методичні рекомендації (МР 2.2.12-164-2009) // Санітарний лікар України. - 2010. - №2. - С. 79 -104.
23. Боев В.М. Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий / В.М. Боев // Гигиена и санитария. – 2002. – №5. – С. 3-8.
24. Бокрис Дж. О.М. Химия окружающей среды: Пер. с англ. / Под ред. А. П. Цыганкова. - М.: Химия, 1982. - 672 с.
25. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. – М.: «Советская энциклопедия», 1984. – Т.23. С. 241-248.
26. Буравльов Є.П. Сталий розвиток, глобалізація та безпека / Є.П.Буравльов // Довкілля та здоров'я. – 2000. - №3(17). – С.9-12.
27. Быстрых В.В. Комплексная оценка канцерогенной нагрузки селитебных территорий города Оренбурга / В.В. Быстрых // Гигиена и санитария. - 2002. - №3. – С. 42 – 51.
28. Величковский Б.Т. Главнейшая задача экологии человека в России / Б.Т. Величковский // Гигиена и санитария. - 2003. - № 3. - С. 6-9.
29. Величковский Б.Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Б.Т. Величковский // Гигиена и санитария. - 2003. - С. 3-8.
30. Венцлавская Т.А. Противоаритмическая активность нового селенпроизводного препарата / Т.А. Венцлавская, Л.Л. Стажадзе, В.В. Коржова // Фармакол. И токсикоз. – 1984. – Т. XLVII, №2. – С. 38-41.
31. Взаимосвязь между нутриентами и сердечнососудистыми заболеваниями: эпидемиологическое подтверждение / [Борелла П., Барджеллини А., Джакобаци П. и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2005. - № 6 (2). - С. 21-26.
32. Вильмс Е.А., Качество жизни и здоровье сельского населения / Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов // Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. - М., 2007. - Кн. I. – С. 102-106.
33. Виноградов Л.Ф. Регуляция антиоксидантами изменений экскреторной функции печени при токсическом гепатите / Л.Ф. Виноградов, Ж.А. Мирозян // Эксперим. и клин. фармакол. – 1993. – Т. 56, №5. – С. 50-52.
34. Влияние селена на образование канцерогенных N-нитрозоаминов / [Дерягина В.П., Жукова Г.Ф., Власкина С.Г. и др.] // Вопр. питания. – 1996. - №3. – С. 31-33.
35. Волков В.А. Выдающиеся химики мира / В.А. Волков, Е.В. Вонский, Г.И. Кузнецова. – М.: ВШ, 1991. - 656 с.

36. Волкотруб Л.П. Роль селена в развитии и предупреждении заболеваний: (Обзор) / Л.П. Волкотруб, Т.В. Андропова // Гигиена и санитария. - 2001. - №3. - С.57-61.

37. Вопросы биогеохимии селена в связи с проявлением селензависимых эндемических заболеваний животных и человека / [Ермаков В.В., Алексеева С.А., Дегтярев А.П. и др.] // Геохим. экология и биогеохим. районирование биосферы: матер. второй рос. школы. - М.,1999. - С. 50-53.

38. Воробець Н.М. Селен у рослинах та ґрунті, його вплив на метаболізм рослин / Н.М. Воробець // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: біологія. – 2008. – В. 24. – С. 144-148.

39. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V-VIII групп / Под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия. – 1989. – 592 с.

40. Габович Р.Д. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ / Р.Д. Габович, Л.С. Припутина. – К.: Здоров'я, 1987. –242 с.

41. Галачиев С.М. Возможности фармакологической коррекции токсического действия свинца при помощи селенита натрия и окиси цинка: дис. кандидата мед. наук / С.М. Галачиев. – Владикавказ, 2004. – 118 с.

42. Галимов Ш.Н. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы / Ш.Н.Галимов, З.К. Амирова, Э.Ф.Галимова // Проблемы репродукции. – 2005. – №2. – С 9-14.

43. Гигиеническая оценка содержания микроэлементов в питьевой воде и продуктах питания в системе социально-гигиенического мониторинга / [Боев В.М., Лесцова Н.М., Амерзянова Н.М. и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. - №2. – С. 71-73.

44. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Селен. Т.58. - Женева: ВОЗ, 1989. - 270 с.

45. Гігієнічна оцінка вмісту важких металів у пшеничному борошні та їх вплив на серцево-судинну захворюваність населення Дніпропетровської області / [Білецька Е.М., Зубик Н.М., Ісаєв А.В., Колесник В.І.] // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (треті марзеевські читання): зб. матеріалів наук.-практ. конф. – К., 2007. - С. 80-81.

46. Гігієнічна оцінка добового надходження свинцю та кадмію в організм мешканців промислового регіону / [Білецька Е.М., Онул Н.М., Плачков С.Ф. та ін.] // Збереження здоров'я населення урбанізованих територій: наукові і практичні аспекти впливу чинників довкілля: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ, 2007. - С. 58-61.

47. Гігієнічні аспекти збагачення харчового раціону селеном, методи контролю за його вмістом в харчових продуктах / [Подрушняк А.Є., Макаручук Т.Л., Кравцов Ю.В. та ін.] // Профілактична медицина: проблеми і перспективи: Матеріали наук.-практ. конф. - К., 2005. – С. 320-324.

48. Главацька В.І. Комплексна гігієнічна оцінка регіональних особливостей забруднення об'єктів навколишнього середовища свинцем і його впливу на показники здоров'я дітей: автореф. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.02.01 «Гігієна» / В.І. Главацька. – Д., 2006. - 19 с.

49. Глобальная стратегия ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью: руководство для стран по мониторингу и оценке осуществления. – ВОЗ, 2009. – 47 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/document/e81507r/pdt>.

50. Глушков С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: автореф. на соискание научн. степени д-ра. мед. н. / С.И. Глушков. – Санкт-Петербург, 2006. - 25 с.

51. Гмошинский И.В. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка / И.В. Гмошинский, Б. Мунхуу, В.К. Мазо // Вопр. питания. – 2006. – Т. 75, №6. – С.4-11.

52. Гмошинский И.В. Минеральные вещества в питании человека. Селен: всасывание и биодоступность / И.В. Гмошинский, В.К. Мазо // Вопр. питания. – 2006. – Т.75, №5. – С.15-21.

53. Головкова Т.А. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я населення: автореф. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.02.01 «Гігієна» / Т.А. Головкова. – Д., 2004. – 19 с.

54. Голубкина Н.А. Прогнозирование уровня обеспеченности селеном населения России и Украины по содержанию микроэлемента в зерне пшеницы / Н.А. Голубкина // Экология моря. – 2000. – Вып.54. - С. 57-61.

55. Голубкина Н.А. Селен в сыворотке крови у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями / Н.А.Голубкина, М.Д.Алиев, Н.Е.Кушлинский // Вопросы мед. хим. – 1995. – Т.41, №4. – С. 50-53.

56. Голубкина Н.А. Селен волос как информативный показатель обеспеченности организма человека / Н.А. Голубкина, Я.А. Соколов, О.Самариба // Вопросы питания. – 1996. - №3. – С. 54-57.

57. Голубкина Н.А. Уровень потребления селена беременными женщинами некоторых регионов России и стран СНГ / Н.А. Голубкина, М.В. Шагова // Питание детей 21 века: матер. Всероссийской конференции. – М., 2000. – С. 28.

58. Голубкина Н.А. Экология селена / Н.А. Голубкина, Л.Ф. Щелкунов, П.П. Скальный. – М.: Наука, 2002. – 210 с.
59. Горбачева В.В. Витамины, макро- и микроэлементы: Справочник / В.В. Горбачев, В.Н. Горбачева. – Минск: Книжный дом, 2002. – 544 с.
60. Гореликова Г.А. Нутрицевтик селен: недостаточность в питании, меры профилактики: (Обзор) / Г.А. Гореликова, Л.А. Маюрникова, В.М. Позняковский // Вопр. питания. – 1997. - №5. – С. 18 – 21.
61. Громова О.А. Антиоксиданты: Методическое пособие / О.А. Громова, Т.В. Авдеенко, А.В. Скальный. – Иваново, 1996. – С. 23-26.
62. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени / Ю.И. Губский // К.: Здоровья, 1989. – 188 с.
63. Губский Ю.И. Регуляция перекисного окисления липидов в биологических мембранах / Ю.И. Губский // Биохимия животных и человека. – 1978. – С. 72-74.
64. Гулиева С.А. О сдвигах в системе гомеостаза под действием селенита натрия / С.А. Гулиева, З.М. Куличева // Селен в биологии: матер. III науч. конфер. – 1981. – С. 98-102.
65. Денисова Е.Л. Влияние факторов среды обитания на здоровье населения / Е.Л. Денисова, А.И. Гошков, Н.П. Ляхова // Гигиена и санитария. – 2005. - №1. – С.6-8.
66. Добровольский В.В. Основы биогеохимии: Учебник для студ. высш. учеб. заведений / В.В.Добровольский. – М.: Академия, 2003. – 400 с.
67. Драчева Л.В. Функционально-метаболический аспект микроэлемента селена / Л.В. Драчева // Пищевая промышленность. – 2005. - №4. – С. 38-39.
68. Ермаков В.В. Геохимическая экология как следствие системного изучения биосферы / В.В. Ермаков // Проблемы биогеохимии и геохимические экологии. – М.: Наука, 1999. – Т.23. – С.152-182.
69. Ермаков В.В. Геохимическая экология организмов при высоких уровнях селена в окружающей среде / В.В. Ермаков, В.В. Ковальский // Труды биогеохимической лаборатории. – М.: Наука, 1968. – Т. 112. – С. 204-208.
70. Ерстенюк Г.М. Вплив селеніту натрію на лігандні форми гемоглобіну щурів за умови кадмієвої інтоксикації / Г.М. Ерстенюк // Буковин. мед. вісн. - 2005. - Т. 9, №2. - С. 91-92.
71. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетенева. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
72. Ершов Ю.А. Общая химия, Биофизическая химия. Химия биогенных элементов: ученик для медицинских специальных вузов / Ю.А. Ершов, В.А. Попков, А.С. Берлянд. – М.: Высшая школа, 1993. – 560 с.

73. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме: (эксперим. исслед.) / [Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Дмитруха Н.Н. и др. // Медицина труда и пром. экология. -2001. - №5. – С.11-17.
74. Зайкова З.А. Региональные особенности онкопатологии населения Иркутской области / З.А. Зайкова // Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. - М., 2007. - Кн. I. – С.146-149.
75. Зайцев В.А. Содержание селена в основных пищевых продуктах, потребляемых населением Белоруссии / В.А. Зайцев, Н.Д. Коломиец, В.И. Мурах // Питание и обмен веществ: Сб. науч. статей. – Гродно, 2002. – С. 34-35.
76. Зербіно Д.Д. Свинець: ураження судинної системи / Д.Д. Зербіно, Т.М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. – 2002. – №2 (28) – С.79-83.
77. Значение селена в полноценном питании человека / [Тутельян В.А., Мазо В.К., Ширина Л.И. // Гинекология. – Том 04, №2. – 2002.
78. Зубик Н.М. Вміст есенціальних та токсичних металів у харчових раціонах мешканців Дніпропетровської області / Н.М. Зубик // Гігієна населених місць. – К., 2007. – Вип. 50. – С. 279-285.
79. Зубик Н.М. Гігієнічна оцінка якості питної води Дніпропетровської області за мікроелементним складом / Н.М. Зубик // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. –2006. – Спец. вип. - С. 83.
80. Ингибирующее действие селена на эндогенный синтез N-нитрозоаминов у крыс / [Хотименко С.А., Жукова Г.Ф., Дерягина В.П., Голубкина Н.А.] // Вопр. питания. – 1997. - №4. – С. 16-18.
81. Исследование антиканцерогенных свойств микроэлемента селена в санитарно-гигиеническом эксперименте / [Книжников В.А., Комлева В.А., Шандала Н.К. и др.] // Гигиена и санитария. – 1993. - №7. – С. 54-57.
82. Кактурский Л.В. Гипоселенозы / Л.В. Кактурский, Л.С. Строчкова, А.А. Истомин // Архив патологии. – 1990. - Т.5, №12. – С. 3-8.
83. Качинський А.Б. Екологічна безпека України: системний аналіз перспектив покращення / А.Б. Качинський.– К.: НІСД, 2001.– 312с.
84. Клинико-гигиеническая оценка обеспеченности селеном населения Иркутской области / [Савченко М.Ф., Решетник Л.А., Парфенова Е.О. и др.] / Пособие для врачей и специалистов медико-биологического профиля. – Иркутск, 2001. – 26 с.
85. Ключников С.О. Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови новорожденных как один из критериев оценки состояния при рождении / С.О. Ключников, М.Ф. Дещкина, В.Ф. Демин // Педиатрия. – 1994. - №6. – С. 53-55.

86. Ковальский В.В. Геохимическая экология: Очерки / В.В.Ковальский. – М.: Наука, 1974.–299 с.
87. Козлов Ю.П. Структурно-функциональные аспекты ПОЛ в биологических мембранах / Ю.П.Козлов // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Наука, 1977. – С. 80-93.
88. Кондратюк В.А. Формування якості підземних вод в умовах антропогенного забруднення ґрунту / В.А. Кондратюк, О.В. Лотоцька, Л.П. Колосок // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: матеріали XIV з'їзду гігієністів України. - Д., 2004. - С. 135 – 138.
89. Копанев В.А. Роль социально-гигиенических факторов в нарушении макро- и микроэлементного статуса у детей школьного возраста в промышленном городе / В.А. Копанев, А.Я. Поляков / Информационно-аналитический обзор. – 2001. – 40 с.
90. Копытько М.В. Использование комплексного подхода к оценке обеспеченности селеном детей дошкольного возраста г.Москвы / М.В. Копытько, М.И. Шагова, И.Я. Конь // Экология моря. – 2000. – Вып. 54. – С. 87-88.
91. Корзун В.Н. Проблеми і перспективи профілактики йоддефіцитних захворювань у населення України / В.Н. Корзун, А.М. Парац, А.В. Матвієнко // Ендокринологія. – 2006. – Т.11, №2. – С. 187-193.
92. Корзун В.Н. Шляхи мінімізації впливу радіаційних та ендемічних чинників на стан здоров'я населення / В.Н. Корзун, А.М. Парац // Довкілля та здоров'я. – 2006. - №1 (36). – С. 13-17.
93. Коррекция недостаточности селена у больных пневмонией / [Бакулин И.Г., Новоженев В.Г., Орлов А.М. и др.] // Вопр. питания. – 2004. – Т. 73, №3. – С. 12-14.
94. Корчина Т.Я. Экологические факторы Севера и селеновый статус некоренного населения / Т.Я. Корчина // Экология человека. – 2007. - №5. – С. 3-7.
95. Костенко О.А., Иванов В.Н., Росин И.В. // Экологозависимые состояния: тезисы докл. Всероссийской науч.-практ. конф. – Чита, 1998. – С.50.
96. Кудрин А.Н. Определение селена в крови и органах крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / А.Н.Кудрин, И.И.Краснюк, О.А.Ефименко // Фармация. – 1985. – №1. – С. 25-29.
97. Кулинич С.В. Промышленное загрязнение атмосферы в городах и населенных пунктах Украины / С.В. Кулинич // Урбанізоване навколишнє середовище і охорона природи та здоров'я людини: Зб.наук.праць.- К., 1996.- С.71-74.

98. Кундиев Ю.И. Химическая опасность в Украине и меры по её предупреждению / Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг // Журн. АМН України. – 2004. – Т.10, № 2. – С. 259 -267.
99. Лаврушенко Л.Ф. Свободно – радикальные процессы в организме и антиоксидантные свойства отдельных компонентов пищи / Л.Ф. Лаврушенко // Довкілля та здоров'я. – 1999. - №4. – С. 8 – 13.
100. Лададо К.С. Содержание селена в женском молоке после срочных и преждевременных родов, а также в адаптированных молочных продуктах / К.С. Лададо, Г.В. Яцык, А.П. Оценко // Вопросы питания. – 1997. – №2. – С. 32-35.
101. Ланкин В.З. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. - №7. – С.48-61.
102. Лебедев П.А. Селенодефицит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и его коррекция препаратом «Селена» / П.А. Лебедев // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1996. - №3. – С. 5-7.
103. Левшин Б.И. Изменение активности изоферментов лактатдегидрогеназы сыворотки крови у крыс при фармакотерапии токсического гепатита препаратами селена и тиазолидина / Б.И. Левшин // Фармакол. и токсикол. – 1972. – Т.XXXL, №2. – С. 195-198.
104. Лидин Р.А. Химические основы неорганических веществ / Р.А. Лидин, В.А. Молочко, Л.Л. Андреева. – М.: Наука, 1997. – 480 с.
105. Лифшиц В.М. Биохимические анализы в клинике: Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М.: МИА, 1998. – 288 с.
106. Лихолат Ю.В. Оцінка забрудненості промислових територій Придніпров'я важкими металами / Ю.В. Лихолат // Гігієна населених місць. – К., 2001. - Т.1, вип. 38. - С. 265 – 270.
107. Лужников Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях: диагностика, клиника, лечение / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. – М.: Медпрактика, 2001. – 220 с.
108. Лузина Е.В. Исследование функционального статуса селена при заболеваниях желчевыделительной системы / Е.В. Лузина, Л.А. Минина // Экологозависимые состояния: тезисы докл. Всероссийской науч.-практ. конф. – Чита, 1998. – С.52.
109. Мазо В.К., Медь в питании человека: всасывание и биодоступность / В.К. Мазо, Л.И. Ширина // Вопр. питания. – 2005. – Т. 74, №2. – С. 52-59.
110. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активності глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тишко // Гигиена и санитария. – 2002. - №2. – С. 69-72.

111. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. - М.: Изд-во стандартов, 1990. – 185 с.

112. Методичні рекомендації «Метод використання показників активності металоферментів крові з метою гігієнічної оцінки негативного впливу на організм людини комплексу шкідливих факторів». - К., 1994 - 7 с.

113. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности / [Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А.] // Экология моря. – 2000. – Вып 54. – С. 5-19.

114. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

115. Микроэлементы и некоторые параметры здоровья человека / [Журавская Э.Я., Куценогий К.П., Чанкина О.В. и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2004. - №4 (122). – С.116-120.

116. Мікроелементний склад пшеничного борошна та його залежність від природно-антропогенних факторів / [Білецька Е.М., Зубик Н.М., Плачков С.Ф. та ін.] // Медичні перспективи. – Т. XII, №1. – С.81-86.

117. МКБ X: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем - 10-й пересмотр. – Женева: ВОЗ, 1995. – Т. 1, Ч. 1. – 698 с., Ч. 2. – 633 с., Т.2. – 172 с.

118. Моисеенок А.Г. Селен, селеноаминокислоты, селенопротеины: биодоступность, биосинтез, биохимические функции / А.Г. Моисеенок, Е.В. Пестюк, Е.А. Моисеенок // Питание и обмен веществ: Сб. науч. статей. – Гродно, 2002. – С. 70-98.

119. Мониторинг здоровья населения в связи с действием факторов окружающей среды в деятельности санитарно-эпидемиологической службы / [Пазынич В.М., Севальнев А.И., Таранов В.В. и др.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. - № 3 (22).- С. 7 – 9.

120. Москаленко В.Ф. Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України у 1990 – 1999 роках: статистично-аналітичний довідник / В.Ф. Москаленко, М.В. Голубчиков. – К., 2000. – 205 с.

121. Мохорт Е.Г. Роль селена в патогенезе йодной недостаточности / Е.Г. Мохорт // БМЖ. – 2003. - №3 (5). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http:// www.bsmu.by/bmm/03.2003/22.html](http://www.bsmu.by/bmm/03.2003/22.html)

122. Мурох В.И. Соотношение эффективности и безопасности препаратов селена при обогащении пищевых продуктов / В.И. Мурох, А.Г. Моисеенок // Политика здорового питания в России: материалы VII конгресса. – М., 2003. – С. 375 - 376.

123. Навколишнє середовище і здоров'я населення / [Бердник О.В., Серих Л.В., Зайковська В.Ю., Парсаданян Е.І.] // Гігієна населених міст. – К., 2001. – Т.2, вип. 38. – С. 408 – 418.

124. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів / [Сердюк А.М., Гуліч М.П., Каплуненко В.Г., Косінов М.В.] // Журнал АМН України. – 2010. – Т.16, №1. – С. 107-114.

125. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 1999 році // М-во екології та природних ресурсів України. - К.: Вид-во Раєвського, 2000. – 183 с.

126. Національна доповідь України про стан виконання положень «Порядку денного на ХХІ століття» за десятирічний період (1992-2001 р.р.) – К., 2002. – 52 с.

127. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / А.И.Никитин. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб. – 2005. – 216 с.

128. Никитина Л.П. Селен в жизни человека и животных / Л.П. Никитина, В.Н. Иванов. – М., 1995.

129. Нові підходи у вирішенні проблеми ліквідації йоддефіцитних захворювань / [Корзун В.Н., Парац А.М., Бруслова В.І. та ін.] // Пробл. харчування. – 2004. - №3 (4). – С.21-25.

130. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії. Наказ МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р. - К., 1999. - 15 с.

131. Нэв Ж. Селен: эссенциальный микронутриент с высоким биологическим потенциалом при дополнительном обогащении рациона / Ж. Нэв // Микроэлементы в медицине. – 2005. - №6 (2). – С. 15-20.

132. О критериях оценки обеспеченности организма человека атомовитами / [Сусликов В.Л., Толмачева Н.В., Родионов В.А., Демьянова В.Н.] // Микроэлементы в медицине. – 2001. - № 2 (3). – С. 2-9.

133. О локализации эндогенного селена в структурных элементах глаза быка / [Гусейнов Т.М., Джафаров А.И., Перельгин В.В., Караваев М.О.] // Селен в биологии. – Баку, 1974. – Т.1. – С. 47-49.

134. Обзор проблемы загрязнений Cd, Pb, Hg окружающей среды в России и Украине / [Сперанская О., Белецкая Э.Н., Главацкая В.И., Головова Т.А.] // М.: Центр «Эко-Согласие», 2008. – 59 с. (<http://www.ecoaccord.org>).

135. Олейник А.Н. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов при комбинированном поражении печени / А.Н. Олейник // Фармакол. и токсикол. – 1983. – Т.XLVI, №3. – С. 102-105.

136. Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2003. - № 1. -С. 3-10.

137. Онул Н.М. Гігієнічна характеристика вмісту селену в об'єктах навколишнього середовища і організмі людини та його вплив на показники здоров'я населення екологічно несприятливого регіону: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.02.01 «Гігієна та профпатологія» / Н.М. Онул. – Д., 2008. – 19 с.

138. Онул Н.М. Мікроелементний статус населення Дніпропетровської області / Н.М. Онул, Т.О. Плачкова // Збереження здоров'я населення урбанізованих територій: наукові і практичні аспекти впливу чинників довкілля: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Д., 2007. – С. 58-61.

139. Онул Н.М. Селеновий статус населення Дніпропетровської області / Н.М. Онул // Медичні перспективи. – 2007. – Т. XII, №4. – С.98-103.

140. Основные показатели физиологической нормы у человека / Под ред. И.М.Трахтенберга. – К.: ИД «Авиценна», 2001. – 372 с.

141. Острые отравления: диагностика и неотложная помощь / Под ред. И.С. Зозули. – К., 2007. – 91 с.

142. Оценка элементного статуса в определении нутриентной обеспеченности организма. Значение нарушений элементного статуса при различной патологии / [Бакулин И.Г., Новоженев В.Г., Иванова М.А., Малабаев К.Д.] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vitamax.ru/nauchny/opyt/2005_opit_01_bakulin.doc

143. Оценка и коррекция селенового статуса организма человека в различных экологических условиях проживания: Инструкция по применению / МЗ Республики Беларусь №12-0105 от 06.06.2005 г. – 14 с.

144. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации / [Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – №3. – С. 40-43.

145. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: Метод. рекомендации. – М., 2000.

146. Перцовских А.И. Сочетанное действие селена и гальванического тока при экспериментальном атеросклерозе / А.И. Перцовских, Н.С. Кононова // Вопр. Курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуре. – 1989. - №4. – С. 54-56.

147. Петров И.С. Селен. - Химия и Жизнь / И.С. Петров. – 1971. - №3. - с. 28-33.

148. Петухов В.И. Дефицит селена в Латвии как общеевропейская проблема / В.И.Петухов // Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т.7(2). – С. 1-10.

149. Пивоваров Ю.П. Современное воззрение на роль экологических факторов в формировании общесоматических, инфекционных и стоматологических заболеваний у населения / Ю.П. Пивоваров // Гігієнічні проблеми півдня України. – Одеса, 2003. – С.102-115.

150. Питание и здоровье в Европе. Резюме / [Robertson A., Tirabo C., Joberein T. et al]. – Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2003. – 38 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/document/e78578r/pdt>.

151. Показатели смертности населения области / [Кривдин В.М., Семенов А.И., Соловьева И.Б., Семенец Е.М.] // Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. - М., 2007. – Кн. I. – С. 201-204.

152. Применение инверсионной вольтамперометрии в гигиенических исследованиях / [Каменев А.И., Тулакин А.В., Витер И.П. и др.] // Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. - Кн. II. – С.191-195.

153. Проблема диагностики и коррекции донозологического статуса человека / [Захарченко М.П., Хавинсон В.Х., Нагибович О.А. и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – №5. – С. 27-31.

154. Проданчук М.Г. Актуальні питання охорони ґрунту від антропогенного забруднення важкими металами та небезпечність їх транс локації по системі ґрунт – рослина – людина / М.Г. Проданчук, І.В. Мудрий // Гігієна населених міст. – К., 2001. – Т.1, вип. 38. – С. 244-247.

155. Проданчук Н.Г. Эколого-гигиенические проблемы окружающей среды и здоровья человека на современном этапе / Н.Г. Проданчук, И.В. Мудрый // Довкілля і здоров'я. - 2000. - № 4. - С. 2 - 5.

156. Профилактическое применение пектина при хроническом воздействии свинца на производстве / [Трахтенберг И.М., Луковенко В.П., Короленко Т.К. и др.] // На допомогу практичному лікареві: – К.: Б.В., 1995. – С. 132-135.

157. Прохорова Г.В. Электрохимический мониторинг биогенных микроэлементов / Г.В. Прохорова // Соросовский образовательный журнал. – Т.8, №1. – 2004. – С. 51-56.

158. Рахманин Ю.А. Итоги и перспективы научных исследований по оценке риска для здоровья при воздействии факторов окружающей среды / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, Г.И. Румянцев // Итоги и перспективы науч.

исслед. по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды. – М., 2002. – С. 3-26.

159. Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2004. – №6. – С. 26-31.

160. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология / Б.А.Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова. – М.: Издательский дом «Академия», 2004. – 384 с.

161. Решетник Л.А. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека / Л. А. Решетник, Е. О. Парфенова // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2. – Вып. 2. – С. 2-8.

162. Решетник Л.А. Коррекция селенового статуса сухим порошком топинамбура / Л.А. Решетник, Н.К. Кочнев, С.Н. Прохоров // Растительные ресурсы для здоровья человека (возделывание, переработка, маркетинг): матер. 1-ой Междунар. науч.-практ. конф. – М.: «Арес», 2002. – С.338.

163. Решетник Л.А. Селен и здоровье человека / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова // Рос. педиатр. журн. – 2000. - №2. – С. 41 – 44.

164. Решетник Л.А. Способы определения и методы коррекции обеспеченности селеном / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова, А.В. Скальный // Экология моря. – 2000. - Вып. 54. – С. 68-74.

165. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите / [Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С., Саратников А.С.] // Патол. физиолог. и эксперим. терапия. – 1996. - №2. – С. 37-39.

166. Роль селену та цинку в патогенезі затримки розвитку плоду / [Хміль С.В., Маланхін І.М., Багній Н.І., Гавришнюк О.Б.] // Довкілля і здоров'я: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2003. – С. 151-152.

167. Румянцев Г.И. Методологические основы совершенствования мониторинга влияния антропогенных факторов окружающей среды на здоровье населения / Г.И. Румянцев, Д.А. Дмитриев // Гигиена и санитария. – 2001. – №6. – С. 3-5.

168. Савина М.Д. Перспектива поиска антиаритмических средств с противоишемическим эффектом среди селенсодержащих веществ / М.Д. Савина, А.Н. Кудрин // Фармация. – 1992. – Т. ХLI, №1. = С. 39-46.

169. Самохвалов Р.И. Роль меди, цинка и селена сыворотки крови при надсегментарной вегетативной дисфункции: автореф. дис. на соиск. научн. степени канд. мед. наук / Р.И. Самохвалов. – М., 2007. – 18 с.

170. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов – селенита натрия

и его комбинации с витамином Е / [Кудрин А.Н., Коган А.Х., Королев В.В. и др.] // Кардиология. – 1978. – «2. – С. 115-118.

171. Селен в биосфере / Под ред. А.Ф.Блинохватова. - Пенза: ПСА, 2001. – 333 с.

172. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе / [Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др.]. – М.: РАМН, 2002. – 224 с.

173. Селен и его роль в питании / [Щелкунов Л.Ф., Дудкин М.С., Голубкина Н.А. и др.] // Гигиена и санитария. – 2000. - №5. – С. 32 – 35.

174. Селен. Некоторые аспекты химии, экологии и участия в развитии патологии: (Обзор) / [Вапиров В.В., Шубина М.Э., Вапирова Н.В. и др.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://petrsu.karelia.ru/psu/Chairs/Inorg_chem/SELEN.rtf

175. Селен. Программа ООН по окружающей среде/ Под ред. Н.Ф.Измерова. – Москва: Центр Международных проектов, 1984. – 24 с.

176. Сердюк А.М. Екологічна безпека: гігієнічний погляд через роки / А.М. Сердюк // Збереження здоров'я населення урбанізованих територій: наукові і практичні аспекти впливу чинників довкілля: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Д., 2007. – С. 37-44.

177. Сердюк А.М. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України / А.М. Сердюк, В.П.Стусь, В.І.Ляшенко // Дніпропетровськ : «Пороги», 2011. – 486 с.

178. Сердюк А.М. Медико-екологічні передумови демографічної кризи в Україні та шляхи їх подолання / А.М.Сердюк // Журн. АМН України. – 2007. - Т. 13, №3. – С. 486-502.

179. Скаун Н.П. Эффективность витамина Е и селенита натрия при экспериментальной дистрофии печени / Н.П. Скаун, Я.М. Нестерович // Фармакол. и токсикол. – 1977. – Т. XL, №4. – С. 434-438.

180. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.

181. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) / А.В. Скальный. - 2-е изд. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 96 с.

182. Скорая и неотложная медицинская помощь / Под ред. И.С. Зозули. – К.: Здоров'я, 2002. – 728 с.

183. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр. - К.: Здоровье, 1989. - 147 с.

184. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / [Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др.] // Вестник Российской АМН. – 2010. - №3. – С. 46-54.

185. Содержание селена в крови и опухолевых тканях при онкологических заболеваниях / [Москалева З.З., Исаев М.А., Башков Ю.А., Станкевич Т.Н.] // Казанск. Мед. Журнал. – 1983. – Т. XIV, №3. – С. 219-220.

186. Содержание церулоплазмина, фибронектина и селена в крови больных острым инфарктом миокарда / [Чаяло П.П., Соловьев А.В., Ена Я.М. и др.] // Врачебное дело. – 1992. – Т. 996, «2. – С. 15-17.

187. Спейерс Г. Верхние безопасные уровни портебления микронутриентов, узкие пределы безопасности / Г. Спейерс // Вопр. питания. – 2002. - №1. – С. 28-35.

188. Статистический ежедневник Украины за 2007 г. Государственный комитет статистики Украины. – К.: Консультант, 2008. - 572 с.

189. Стрейн Дж. Последствия превышения рекомендуемой суточной дозы микронутриентов: фолиевой кислоты и селена / Дж. Стрейн // Вопр. питания. – 2000. - №3. – С. 50-53.

190. Струппуль Н.Э. Селен как лечебная и профилактическая пищевая добавка в питании современного человека / Н.Э. Струппуль, О.Н., Лукьянова, Ю.В. Приходько // Пища, экология, человек: материалы 4-й междунар. науч.-техн. конф. – М., 2001. – С. 97.

191. Стусь В.П. Особливості впливу шкідливих чинників інтенсивного промислового регіону на сечостатеву систему / В.П.Стусь. - Д.: Пороги, 2009. – 327 с.

192. Стусь В.П. Роль цинку і кадмію в етіології та патогенезі захворювань сечостатевих органів / В.П. Стусь, С.В. Берестенко // Урологія. – 2000. - №1. – С.88-97.

193. Сучков Б.П. Гігієнічне значення селену як мікроелемента: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук / Б.П. Сучков. – К., 1996. –46 с.

194. Сучков Б.П. Расчетный метод санитарно-гигиенического контроля за содержанием селена в наборе пищевых продуктов суточных рационов и готовых блюдах: Информ. лист / Б.П. Сучков, Р.Д. Габович. – К., 1980. – 4 с.

195. Сучков Б.П. Розповсюдження мікроелемента селену в об'єктах навколишнього середовища на території України та його вплив на здоров'я населення / Б.П. Сучков, В.Г. Бардов // Пробл. медицины. – 1999. - №5 - С.55 – 59.

196. Тверской Л.А. Лечебное и лечебно-профилактическое действие пектинов / Л.А. Тверской, С.А. Шалимов, Л.В. Кейсевич // Лікарська справа. – 1995. – № 4. – С. 10-16.

197. Тимчасові стандарти надання медичної допомоги при невідкладних станах. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за

спеціальністю «медицина невідкладних станів». Наказ Міністерства охорони Здоров'я України №24 від 17.01.2005р. – Київ, 2005.-59 с.

198. Тимченко О.І. Загрози для здоров'я населення від впливу антропогенних чинників та можливості їх попередження / О.І. Тимченко. - К.: Полімед, 2005.-265с.

199. Тимченко О.І. Методологія оцінки впливу чинників довкілля на здоров'я населення, вибір типу дослідження і показників / О.І. Тимченко, А.М. Сердюк, О.І. Турос // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 566 – 574.

200. Тутельян В.А. Селен как эссенциальный и дефицитный фактор в питании населения России / В.А. Тутельян, С.А. Хотимченко // Вестн. РАМН. – 2001. - №6. – С. 31-34.

201. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / [Сердюк А.М., Белицкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г.]. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

202. Химическая безопасность в Украине. Ежегодный чтения, посвященные памяти Евгения Игнатьевича Гончарука / Под ред. Ю.И.Кундиева, И.М.Трахтенберга. – Киев: Издательский Дом «Авиценна». – 2007. – 71 с.

203. Человек: медико-биологические данные (доклад рабочей группы Комитета МКРЗ по условному человеку): Пер. с англ. – М.: 1977. – 495 с.

204. Чернышева Л.Ф. Новые высокоактивные антигистаминные органические препараты селена / Л.Ф. Чернышева, А.Н. Кудрин // Фармация. – 1971. – №4. – С. 57-63.

205. Шибанов С.Э. Региональный анализ экологической патологии населения Крыма / С.Э. Шибанов // Гігієна населених місць. – К., 2007. – Вип. 49. – С. 448-453.

206. Шкуро В.В. Методические подходы к изучению пищевого статуса населения, в том числе детского, в современных условиях / В.В. Шкуро // Пробл. харчування. – 2005. - №4. – С. 52-54.

207. Шмандій В.М. Екологічна безпека – одна з основних складових Національної безпеки держави / В.М. Шмандій, О.В. Шмандій // Екологічна безпека. – 2008. - №1. – С. 9-15.

208. Щелкунов Л.Ф. Биогеохимия микроэлемента селена в Одесском регионе Украины / Л.Ф.Щелкунов, М.С.Дудкин, Н.А.Голубкина // Довкілля та здоров'я. – 2000. - С.20-24.

209. Щелкунов Л.Ф. Содержание селена в почвах, растениях и у человека в Одесской области / Л.Ф. Щелкунов, Н.А. Голубкина // Экология моря. – 2000. – Вып. 54. – С. 5-19.

210. Щелкунов Л.Ф. Микроэлемент селен – токсикант или антиоксикант / Л.Ф. Щелкунов, М.С. Дудкин // Соврем. пробл. токсикологии. – 2002. - №1. – С. 14 -21.
211. Эмсли Дж. Элементы: Пер. с англ. / Дж. Эмсли. – М., 1993. – 255 с.
212. Эффективность использования питьевой воды, обогащенной йодом и селеном для профилактики дефицитных состояний у населения Алтайского края / [Мантлер Н.Н., Кирьянова Л.Ф., Салдан И.П., Беккер В.Н.] // Гигиена и санитария. – 2010. - №1. – С. 12-15.
213. A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities / [Reid M.E., Stratton M.S., Lillico A.J. et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2004. - Vol. 18, N 1. - P. 69-74.
214. Abdel Rahim A.G. Effects of dietary copper, cadmium, iron, molybdenum and manganese on selenium utilization by the rat / A.G. Abdel Rahim, J.R. Arthur, C.F. Mills // J. Nutr. – 1986. - Vol. 116, N 3. P. 403-411.
215. Absorbtion of selenite and selenomethionine / [Whanger P.D., Pederson N.D., Hatfield J., Weswig P.H.] // N.C. med. J. – 1976. – Vol.23. – P. 73-75.
216. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement / [MacFarquhar J.K., Broussard D.L., Melstrom P. et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, N 3. - 256-261.
217. Agarwal R. Role of selenium in mercury intoxication in mice / R. Agarwal, J.R. Behari // Ind. Health. – 2007. - Vol. 45, N 3. - P. 388-395.
218. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). The nature and exrend of lead poisoning in children in the Unated States // A report to Confress. – July, 1988.
219. Alexander J. Selenium / J. Alexander // Novartis. Found. Symp. - 2007. - Vol.282.- P. 143-153.
220. Alfthan G. The effects of selenium fertilization on glutathione peroxidase and selenoprotein P in Finland / G. Alfthan// Proc. 7th Nordic Symposium «Trace elements in human health and disease». - Espoo, 1999. – P. 39.
221. Alfthan G. Selenium intake and plasma selenium levels in various populations / G. Alfthan, J. Neve // Natural antioxidants and food guality in atherosclerosis and cancer prevention. - Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1996. – P.161-167.
222. Alissa E.M. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence / E.M. Alissa, S.M. Bahijri, G.A. Ferns // Med. Sci. Monit. – 2003. - Vol. 9, N 1 – P. 9-18.
223. Allen C.M. The control of glutathione and cytochrome P-450 concantrations as primary cultures of rat hepatocytes / C.M.Allen, L.G.Hockin, A.J.Paine // Biochem. Pharmacol. – 1981. – Vol. 30, N19. – P. 2739-2742.

224. AMA Department of Foods and Nutrition Guidelines for essential trace element preparation for parenteral use // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 2051-2054.
225. An ascidian homolog of vertebrate iodothyronine deiodinases / [Shepherdley C.A., Klootwijk W., Makabe K.W. et al.] // Endocrinology. – 2004. - Vol. 145, N 3. - P.1255-1268.
226. Analysis of iodine and selenium trace elements in umbilical cord blood in cretinous regions in northwest China in 1999 / [Su M., Tian D., Li W. et al.] // Environmental Health Preventive Medicine. – 2002. – Vol. 7, N 1. - P. 19-21.
227. Andrew-Jones D. A. // Mineral. Ind. Bull. - Vol. 11, N 1. – 1968. – P. 124-126.
228. Areas with high concentrations of selenium in the soil and forage produce beef with enhanced concentrations of selenium / [Hintze K.J., Lardy G.P., Marchello M.J., Finley J.W.] // Annual Report Beef Section Dickinson Research Extension Center. - Dickinson, 2001.
229. Badmaer V. Selenium: a quest for better understanding / V. Badmaer, M. Majeed, R.A. Passwater // Altern. Ther. Health Med. – 1996. - Vol. 2, N 4. - P. 59 - 62, 65 - 67.
230. Bansal M.P., Ip C., Medina D. // Proc. Soc. Environ. Boil. Med. – 1991. – Vol. 196. – P. 147-154.
231. Bansal M.P. Selenium, a versatile trace element: current research implications / M.P. Bansal, P. Kaur // Indian J. Exp. Biol. – 2005. – Vol. 43, N 12. – P. 1119-1129.
232. Barceloux D.G. Selenium / D.G. Barceloux // J. Toxicology Clinical Toxicology. - 1999. – Vol. 37, N 2. – P. 145-172.
233. Bartfay W.J. Decreasing effects of iron toxicosis on selenium and glutathione peroxidase activity / W.J. Bartfay, E. Bartfay // West J.Nutr.Res. -2002. - Vol. 24,N 2. - P.119-131.
234. Beck M.A. Selenium deficiency and viral infection / M.A. Beck, O. Levander, J. Handy // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 1463 – 1467.
235. Beckett G.J. Selenium and endocrine system / G.J. Beckett, J.R.Artur // Journal of endocrinology. – 2005. – Vol 184. – P. 455-465.
236. Bedwal R.S. Zinc, copper and selenium in reproduction / R.S. Bedwal, A. Bahuguna // Experientia. – 1994. – Vol. 50, N7. – P. 626-640.
237. Behne D. Selenium / D. Behne // Ann. Nestle. – 1994. – Vol. 52. – P. 107-117.
238. Beilstein M.A., Vendeland S.C., Barofsky E. et al. // J. Inorg. Biochem. – 1996. – Vol. 61, N.2. – P. 117-124.

239. Benavides J.T. Selenosis occurencia de selenio en rocas, svelos y plantas. Intoxication por en animales y en humanos / J.T. Benavides, R.F.S. Mojica // Publication IT-3, Instituto Geografico de Colombia. – Bogota, 1959.
240. Berggen M.M., Mangin J.F., Gasdaka J.R. et al. // Biochem. Oharmacol. – 1999. – Vol. 57, N.2. – P. 187-193.
241. Berry M.J. The role of selenium in thyroid gormone action / M.J. Berry, P.R. Larsen // Endocr. Rev. – 1992. - Vol. 13. – P. 207-219.
242. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during incubation with inorganic tellurite consequences for the activity of selenium dependent glutathione peroxidase / [Garberg P., Engman I., Tolmachev V. et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 1999.- Vol. 31, N2. – P. 291-301.
243. Bioavailability of selenium from meat and broccoli as determined by retention and distribution of ⁷⁵Se / [Finley J.W., Grusak M.A., Keck A.S., Gregoire B.R.] // Biol. Trace Elem Res. - 2004. - Vol. 99. - P. 191 - 209.
244. Blood indices of selenium and mercury, and their correlations with fish intake, in young people living in Britain / [Bates C.J., Prentice A., Birch M.C. et al.] / Br. J. Nutr. – 2006. - Vol. 96, N 3. – P. 523-531.
245. Blood pressure in relation to biomarkers of lead, cadmium, cooper, zinc, and selenium on men without occupational exposure to metals / [Telisman S., Jurasovic J., Pizent A., Cvitkovic P.] // Environ Res. – 2001. – Vol.87, N 2. – P. 57-68.
246. Bokori J. Complex study of the physiological role of cadmium: I. Cadmium and its physiological role / J. Bokori, S. Fekete // Acta Veterinaria Hungarica, 1995. – Vol. 43, N 1. – P. 3-43.
247. Boone W.T. Colorectal cancer-chemoprevention / W.T. Boone // J. Miss State Med Assos. -1998. – Vol.39, N9.
248. Bopp M.J. Metabolic rate of selected selenium compounds in laboratory animals and man / M.J. Bopp, R.C. Sonders, J.W. Kesterson // Drug Metab. Rev. – 1982. – Vol. 13. – P. 271-318.
249. Borek C. Antioxidants and radiation therapy / C. Borek // J. Nutr. – 2004. - Vol. 134, N 11. - P. 3207 - 3209.
250. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer / C. Borek // Integr. Cancer. Ther. – 2004. - Vol. 3, N 4. - P. 333 - 341.
251. Buchancona I. Content of the selected trace elements (Al, As, Cd, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Zn) in blood, urine and hair of blood donors without occupational exposure to these metals / I. Buchancona, M. Knizkova, D. Hyllova // Central Eur. J. Public. Ilth. – 1995. – Vol. 2, N 2. – P. 82–87.

252. Bulleova S. Lead levels in blood bank blood / S. Bulleova, S.J. Rothenberg, M.A. Manalo // Arch. Environ. Health. - 2001. – Vol. 56, N 4. - P. 312-313.

253. Burk R.F. Regulation of selenoproteins / R.F. Burk, K.E. Hill // Ann. Rev. Nutr. – 1993. – Vol. 13. – P. 65 – 89.

254. Burk R.F. Selenium / R.F. Burk, O.A. Levander // Modern nutrition in health and disease ninth edition // Amer. J. Clin. Nutr. – 1967. – Vol.20. – P. 723.

255. Cadmium and selenium in blood and urine related to smoking habits and previous exposure to mercury vapour / [Ellingsen D.G., Thomassen Y., Aaseth J., Alexander J.] // Journal of Applied Toxicology. – 1997. - Vol. 17. - N 5. – P. 337-343.

256. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey (NHANES) / [Tellez-Plaza M., Navas-Acien A., Crainiceanu C.M., Guallar E.] // Environ. Health. Perspect. - 2008. - Vol. 116, N 1. - P. 51-56.

257. Cao S. Selective modulation of the therapeutic efficacy of anticancer drugs by selenium containing compounds against human tumor xenografts / S.Cao, F.A.Durrani, Y.M.Rustum // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, N7. – P. 2561-2569.

258. Chakraborty I. Antagonistic and Synergistic Effects of Lead and Selenium in Rattus norvegicus / I. Chakraborty, A. Sharma, G. Talukder // Toxicology Letters. – Vol. 37, N 1. – P. 21-26.

259. Chappius P. Cooper related diseases / P. Chappius, B. Aral, I. Celeballos-Picot // Metal Ions in Biology and Medicine. – Paris: John Libbey Eurotext, 1998. – Vol. 5. – P. 729-736.

260. Chemical status of selenium in evaporation basins for disposal of agricultural drainage / [Gao S., Tanji K.K., Dahlgren R.A. et al.] // Chemosphere. – 2007. - Vol. 69, N 4. - P. 585 - 594.

261. Chen R.W. Selenium-induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins a possible mechanism of protection against cadmium toxicity / R.W. Chen, P.D. Whanger, P.H. Weswing // Bioinorgan. Chem. – 1975. – Vol.4. – P. 125-133.

262. Chiba M. Experimental study on interaction between selenium and lead toxicology of metals: clinical and experimental research / M. Chiba, N. Fujimoto, M. Kikuchi // Ellis Horwood Limited. - 1987. – P.113-114.

263. Chlebda E. The effect of occupational exposure to heavy metals and arsenic on serum concentrations of carotenoids in copper foundry workers / E. Chlebda, J. Antonowicz-Juchniewicz, R. Andrzejak // Med. Pr. – 2004. – Vol. 55, N 5. – P. 389-401.

264. Chmielnicka J. Organ and subcellular distribution of selenium in rats exposed to cadmium, mercury, and selenium / J. Chmielnicka, E.M. Bem, P. Kaszubski // *Environ. Res.* – 1983. – Vol.31, N 2. – P. 273-278.
265. Chmielnicka J. Effect of interaction between ^{65}Zn , mercury et selenium in rats (retention, metallothionein, endogenous cooper) / J. Chmielnicka, E. Komsta-Szumaska, G. Zareba // *Arch. Toxicol.* – 1983. – Vol. 53, P. 165.
266. Clemens S. Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants / S. Clemens // *Biochimie.* – 2006. - Vol. 88, N 11. – P. 1707-1719.
267. Clinton M. Jr. Toxic effects of gases and vapors; mechanism of poisoning by volatile solvents / M. Jr. Clinton // *N. Engl. J. Med.* – 1947. – Vol. 238, N 2. – P. 51-54.
268. Combs G.F. An analysis of cancer prevention by selenium / G.F. Combs, L.C. Clark, B.W. Turnbull // *Biofactors.* – 2001. - Vol. 14. - P. 153 - 159.
269. Combs G.F. Food system – based approaches to improving micronutrient nutrition: the case for selenium / G.F. Combs // *Biofactors.* – 2000. – Vol. 12. – P. 39 – 43.
270. Combs G.F. The role of selenium in nutrition / G.F. Combs, S. Combs. – N.Y.: Acad. Press. – 1986.
271. Combs G.F.Jr. The role of selenium in prostate cancer prevention // *Encyclopedia of Human biology.* – 2-nd Ed. – New York, 1997. – Vol. 7. – P.743-754.
272. Combs J.R. Status of Selenium in Prostate Cancer Prevention / J.R. Combs, G.F. Combs // *Br. J. Cancer.* – 2004. - Vol. 91. - P.195 - 199.
273. Commins L.M. Sefety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos / L.M. Commins, E.T. Kimura // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1971. – Vol. 20. – P. 89-92.
274. Cooper D.S. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism / D.S. Cooper // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. - Vol. 92, N 1. - P. 3 - 9.
275. Cooper L.T. The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy / L.T. Cooper, V. Rader, N.V. Ralston // *Congest Heart Fail.* – 2007. –Vol. 13, N 4. – P. 193-199.
276. Davis C.D. Chemical versus food forms of selenium in cancer prevention / C.D. Davis, J.W. Finley // *Iowa State Press.* - 2003. - P. 55 - 85.
277. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double blind cancer prevention trial / [Clark L.C., Dalkin B., Krongrad A. et al.] // *J. Am. Nutraceut. Assn.* – 1999. – N 2. – P. 14-18.

278. Derumlaux H. Association on selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults / H.Derumlaux, P.Valeix, K.Castetlon // Eur. J. Ecology - 2003. – Vol. 3. – P. 309-315.

279. Dhingra S. Hypercholesterolemia and apolipoprotein B expression: regulation by selenium status / S. Dhingra, M.P. Bansal // Lipids Health Dis. – 2005. - Vol.4. – P.28.

280. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation (Диета, питание и профилактика хронических заболеваний. Отчет об общей консультации экспертов ВОЗ/ФАО). – ВОЗ, Женева, 2003. – 149 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://whglibdoc.who.it/trs/WHO TRS 916. pdt](http://whglibdoc.who.it/trs/WHO%20TRS%20916.pdt).

281. Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004 / [Deutch B., Dyerberg J., Pedersen H.S. et al.] // Sci. Total. Environ. – 2006. - Vol. 370, N 2-3. - P. 372 - 381.

282. Dodig S. The facts and controversies about selenium / S. Dodig, I. Cepelak // Acta Pharm. 2004. - Vol. 54, N 4. – P. 261-276.

283. Duntas L.H. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer / L.H. Duntas // Thyroid. -2006. - Vol. 16, N 5. - P. 455-460.

284. Dutkiewicz T. Dynamics of organ and tissue distribution of selenium after intragastric and dermal administration of sodium selenite / T.Dutkiewicz, B.Dutkiewicz, I.Balcerska // Bromatol. Chem. Toksykol. – Vol.4. – P. 475-481.

285. Effect of fluorine, selenium and cadmium on lipid peroxide and microelements in rat's testicle / [Mou S.H., Yan L., Hu Q.T. et al.] / Chung-Kuo Kung Kung Wei Sheng (China Public Health). – 2006. - Vol. 22, N 3. – P.336-337.

286. Effect of high selenium wheat on visceral organ mass, and intestinal cellularity and vascularity in finishing beef steers / [Soto-Navarro S.A., Lawler T.L., Taylor J.B. et al.] // J.ANIM. Sci. - 2004. - Vol. 82. – P. 1788 - 1792.

287. Effect of prolonged supplementation with dairy supplements of selenomethionine and sodium selenite on glutathione activity in blood of New Zealand residents / [Thomson C.D., Robinson M.F., Campbell D.R., Rea H.M.] // Am. J. clin. Nutr.- 1982. – Vol. 36.- P. 24-31.

288. Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under long-term tube feeding / [Saito Y., Hashimoto T., Sasaki M. et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. – 1998. – Vol. 40, N11. – P. 743-748.

289. Effect of supranutritional and organically-bound selenium on performance, carcass characteristics, and selenium distribution in finishing steers / [Lawler T.L., Taylor J.B., Finley J.W., Caton J.S.] // J.ANIM. Sci. - 2004. - Vol. 82. – P.1488 - 1493.

290. Effects of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats / [Beckett G.J., Nicol F., Rae P.W. et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1993. – N57. – P. 240-243.
291. Effects of selenium deficiency on the response of cardiac tissue to ischemia and reperfusion / [Toufektsian M.C., Boucher F., Pucheu S. et al.] // Toxicology. – 2000. – Vol. 148, N.2-3. – P. 125-132.
292. Effects of selenium supplementation for cancer prevention with carcinoma of the skin / [Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 276, N26. – P. 1957-1963.
293. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation a possible role in myxoedematous cretinism / [Contempre B., Dumont J.E., Denef J.F. et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 1995. – N 133. – P. 99-109.
294. Effects of excess selenomethionine on selenium status indicators in pregnant long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) / [Hawkes W.C., Willhite C.C., Criag K.A. et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 1992. – Vol. 35, N 3. – P. 281-297.
295. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity and thyroid hormone economy in the rat during development / [Bates J.M., Spate V.L., Morris J.S. et al.] // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, N7. – P. 2490-2500.
296. Ellis D.R. Plants, selenium and human health / D.R. Ellis, D.E. Salt // Curr. Opin. Plant. Biol. - 2003. - N 6. - P. 273-279.
297. Endemic selenium intoxication of human in China / [Yang G.Q., Wang S., Zhou R., Sun S.] // Am.J.Clin.Nutr. – 1983. – Vol.37. – P. 872-881.
298. Environmental effects of nationwide selenium fertilization in Finland / [Makela A., Wang W., Hamalainen M. et al.] // Biol. Trace Element Res. - 1995. – Vol. 47, N 1-3. – P. 289-298.
299. Evaluation of the effectiveness of following up laboratory reports of elevated blood leads in adults / [Rosenman K.D., Sims A., Hogan A. et al.] // AIHAJ. - 2001. – Vol. 62, N 3. – P. 371-378.
300. Evidence for intestinal release of absorbed selenium in a form with high hepatic extraction / [Kato T., Read R., Rozga J., Burk R.F.] // Am.J.Physiol. – 1992. – Vol .262. – P.G824-G858.
301. Evidence that type III iodothyronine deiodinase in rat astrocyte is a selenoprotein / [Ramauge M., Pallud S., Esfandiari A. et al.] // Endocrinology. – 1996. – Vol. 137, N7. – P. 3021-3025.
302. Falnoga I. Selenium-mercury interactions in man and animals / I. Falnoga, M. Tusek-Znidaric // Biol. Trace. Elem. Res. – 2007. - Vol. 119, N 3. - P. 212 - 220.

303. Ferretti R.J. Effect of milling and processing on the selenium content of grains and cereal products / R.J. Ferretti, O.A. Levander // J. agric. food Chem. – 1974. – Vol. 22. – P. 1049-1051.
304. Foa V. Biological monitoring of human exposure to environmental pollutants / V. Foa // Symposium on Environmental and Health RLD in European Communities and in USSP. – 1990. – Vol. 1. – P. 39-41.
305. Forrester J.E. Dietary intake and body mass index in HIV-positive and HIV-negative drug abusers of Hispanic ethnicity / J.E. Forrester, K.L. Tucker, S.L. Gorbach // Public. Health. Nutr. – 2004. - Vol. 7, N 7. - P. 863 - 870.
306. Fox T.E., Atherton C., Dainty J.R. et al. // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2005. – Vol. 75, N 3. – P. 17-186.
307. From selenium to selenoproteins: Synthesis, Identity and their role in human health / [Papp L.V., Lu J., Holmgren A., Khanna K.K.] // Antioxidants and redox signaling. – 2007. – Vol. 9, N7. – P. 755-796.
308. Ganter H.E. Metabolism of hydrogen selenide and methylated selenides / H.E. Ganter // Advanced in nutritional research. – N.Y.: Plenum, 1979. – Vol. 2. – P. 107-128.
309. Gender-dependent effects of selenite on the perfused rat heart: a toxicological study / [Ayaz M., Dalkilic N., Bariskaner H. et al.] / Biol. Trace Elem. Res. – 2007. - Vol. 116, N 3. – P. 301-310.
310. Gladyshev V.N. Selenocysteine-containing proteins in mammals / V.N. Gladyshev, D.L. Hatfield // J. Biomed. Sci. - 1999. – Vol. 6, N 3. – P.151-160.
311. Glover J.R. Selenium in human urine a tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations / J.R. Glover // Ann. Occup. Hyg. – Vol. 10. – P. 3-14.
312. Glutathione reductase, selenium-dependent glutathione peroxidase, glutathione levels, and lipid peroxidation in freshwater bivalves, *Unio tumidus*, as biomarkers of aquatic contamination in field studies / [Cossu C., Doyotte A., Jacquin M.C. et al.] // Ecotoxicology and Environmental Safety. - 1997. – Vol. 38, N 2. – P. 122-131.
313. Goldhaber S.B. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity / S.B. Goldhaber // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2003. – Vol. 38. – P. 232 – 242.
314. Golub A., Strukova E. Evaluation and identification of priority air pollutants for environmental management on the basis of risk analysis in Russia / A. Golub, E. Strukova // J. Toxicol. Environ. Health. – 2008. - Vol. 71, N 1. - P. 86 - 91.

315. Grabek M. The influence of selenium on the reproduction of rats / M. Grabek, Z. Swies, A. Borzecki / Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska – 1991. - Vol. 46. P. 103-105.
316. Greenwald P. A favorable view: progress in cancer prevention and screening / P.Greenwald // Recent Results Cancer Res. – 2007. – Vol. 174. – P. 3-17.
317. Griffiths N.M. The metabolism of ⁷⁵Se-selenomethionine in four women / N.M.Griffiths, R.D.Stewart, M.F.Robinson // Br. J. Nutr. – Vol. 35. – P.373.
318. Groner S., Schimer R.H., Becker K. // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 412, N2. – P. 318 – 320.
319. Hansen J.C. Has selenium a beneficial role in human exposure to inorganic mercury? / J.C.Hansen // Med Hypotheses. – 1988. – Vol. 25, N1. – P. 45-53.
320. Harr J.R. Selenium poisoning in domestic animals and its relationship to man / J.R. Harr, O.H. Muth // Clin. Toxicol. – 1972. – Vol. 5, N 2. – P. 175-186.
321. Harrison J.H. Effect of selenium intake on selenium utilization by the nonlactating dairy cow / J.H. Harrison, H.R. Conrad // J.Dairy Sci. – 1984. – Vol. 67, N.8. – P.1860-1864.
322. Hartley W.J. Levels of selenium in animal tissues and methods of selenium administration / W.J. Hartley // Selenium in biomedicine. – Westport, Connecticut, 1967. - P. 79-96.
323. Hartley W.J. Control of white muscle disease and ill thrift with selenium / W.J. Hartley, A.B. Grant, C. Drake // N.Z. J. Agric. – 1960. - Vol. 101. – P. 343-345.
324. He P.P. Effects of Se and Zn supplementation on the antagonism against Pb and Cd in vegetables / P.P. He, X.Z. Lu, G.Y. Wang // Environ. Int. – 2004. - Vol. 30, N 2. - P.167-172.
325. Hemingway R.G. The influences of dietary intakes and supplementation with selenium and vitamin E on reproduction diseases and reproductive efficiency in cattle and sheep / R.G. Hemingway // Vet. Res. Commun. – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 159-174. 164.
326. Hess S.Y. The effect of micronutrient deficiencies on iodine nutrition and thyroid metabolism / S.Y. Hess, M.B. Zimmermann // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2004. - Vol. 74, N 2. - P.103-115.
327. Himeno S. Selenium / S. Himeno // Nippon. Rinsho. – 2004. - Vol. 12. - P. 315-318.
328. Hira C.K. Dietary selenium intake by men and women in high and low selenium areas of Punjab / C.K. Hira, K. Partal, K.S. Dhillon // Public. Health Nutr. – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 39 - 43.

329. Holmberg R.E. Interrelationship of selenium, cadmium and arsenic in mammalian teratogenesis / R.E. Holmberg, V.H. Ferm // Arch. Environ. Health. – 1969. – Vol. 18. – P. 873.
330. Holmgren A. Bovine thioredoxin system. Purification of thioredoxin reductase from calf liver and thymus and studies of its function in disulfide reduction A. Holmgren // J. Biol. Chem. – 1977/ - Vol. 252. – P. 4600-4606.
331. Houston M.C. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction / M.C. Houston // Altern. Ther. Health Med. – 2007. - Vol. 13, N 2. P. 128 - 133.
332. Human thioredoxin reductase directly reduces lipid hydroperoxides by NADPH and selenocystine strongly stimulates the reaction via catalytically generated selenols / [Bjornstedt M., Hamberg M., Kumar S. et al.] // Methods enzymol. – 1995. – Vol. 270. – P. 11761-11764.
333. Hunsaker D.M. Acute selenium poisoning: suicide by ingestion / D.M. Hunsaker, H.A. Spiller, D. Williams // J. Forensic Sci. – 2005. – Vol. 50, N 4. – P. 942-946.
334. Ihnat M. Plants and agricultural materials / M. Ihnat // Occurrence and distribution of selenium. – 1989. – P. 33-105.
335. Indications for synergetic and antagonistic effects between trace elements in the environment to human health / [Obhodas J., Tucak-Zorić S., Kutle A., Valković V.] // Coll Antropol. – 2007. – Vol. 31, N 1. – P. 209-219.
336. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion and tissue retention of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat / [Burk R.F., Brown D.G., Seely R.J., Scaief C.C.] // J. Nutr. – Vol. 102. – P. 1049-1055.
337. Influence of exogenous antioxidants and physical exercise on some parameters associated with production and removal of free radicals / [Kaczmarek M., Wojcicki J., Samochowiec L. et al.] / Pharmazie. – 1999. – Vol. 54. – P. 303-306.
338. Interaction between essential and toxic elements in lead exposed children in Katowice, Poland / [Osman K., Schutz A., Akesson B. et al.] // Clinical biochemistry. – 1998. – Vol. 31, N. 8. – P. 657-665.
339. Interinteraction of selenium compounds with zinc finger proteins involved in DNA repair [Blessing H., Kraus S., Heindl P. et al.] // Eur. J. Biochem. - 2004. - Vol. 271, N 15. – P. 3190-3199.
340. Jacobs M. Toxicological effects of sodium selenite in Sprague-Dawley rats / M. Jacobs, C. Forst // J. Toxicol. Environ. Health. - 1981. – Vol. 8. – P. 575-579.
341. Jamall I.S. Effects of cadmium treatment on selenium-dependent and selenium-independent glutathione peroxidase activities and lipid peroxidation in the

kidney and liver of rats maintained on various / I.S. Jamall, J.C. Smith // Archives of Toxicology. – 1985. - Vol. 58, N2. – P. 102-105.

342. Janson B. // Metal ions in Biol. Syst. – 1980. – Vol.10. – P.281-311.

343. Jensen L.S. Modification of a selenium toxicity in chicks by dietary silver and cooper / L.S. Jensen // J. Nutr. – 1975. – Vol. 105. – P. 769-775.

344. Ji L.L. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems / L.L. Ji // Exercise and Sport Science Reviews / Eds. by J. Holloszy. - Baltimore: Wilkins and Wilkins, 1995. - P.135 - 166.

345. Jones G.B. Distribution of radioactive selenium in mice / G.B. Jones, K.O. Gudwin // Trace elements in soil-plant-animal systems. - New York: Academic Press, 1962. – P. 385-405.

346. Kabata-Pendias A. Geochemistry of selenium / A. Kabata-Pendias // J. Environ. Pathology Toxicology Oncology. - 1998. – Vol. 17, N 3-4. – P. 173-177.

347. Kalouskova J. Factors influencing selenium metabolism and toxicity / J. Kalouskova, V. Korunova, Z. Zouchova // Spurenelementsymposium. Leipzig, Jena. – 1983. – P. 254-257.

348. Kaprara A. Selenium and thyroidal function; the role of immunoassays / A. Kaprara, G.E. Krassas // Hell. J. Nucl. Med. – 2006. - Vol. 9, N 3. - P. 195 - 203.

349. Kaur H.D. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation / H.D. Kaur, M.P. Bansal // Lipids Health Dis. – 2009. - Vol.8. – P.55.

350. Kaur P. Effect of selenium-induced oxidative stress on the oxidation reduction system and reproductive ability of male mice / P.Kaur, M.P.Bansal // Biol. Trace Elem. Res. – 2004. Vol. 97, N1. – P. 83-93.

351. Keck A.S. Cruciferous Vegetables: Cancer protective mechanisms of glucosinolate hydrolysis products and selenium / A.S. Keck, J.W. Finley // Integrative Cancer Therapies. – 2004. - Vol. 3, N 1. - P. 5 -12.

352. Keshan Disease Research Group. Observation on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease // Chinese med. J. – Vol. 92. – P. 471-476.

353. Knox S.J. Selenium is a chemotherapeutic agent for the treatment of prostate cancer / S.J. Knox // Govn Reports Announcements & Index (GRA&I). – 2005. - Issue 20.

354. Koller L.D. The two faces of selenium-deficiency and toxicity-are similar in animals and man / L.D. Koller, J.H. Exon // Can. J. Vet. Res. – 1986. – Vol. 50, N 3. – P. 297-306.

355. Krishnamurthy S. Dietary antioxidants as related to vitamin E function / S. Krishnamurthy, J.-G. Bieri // J. Nutr. – 1962. – Vol. 77. – P. 245.

356. Kvicala J. Effect of iodine and selenium upon thyroid function / J. Kvicala, V. Zamrazil // Cent. J. Publ. Heath. – 2003. – Vol.2. – P. 107-113.

357. Kvicala J. Correlation between parameters of body selenium status and peripheral thyroid parameters in the low selenium region / J.Kvicala, V.Zamrazil // *Analyst.* – 1995. – Vol. 120, N3. – P. 959-965.
358. Lead exposure and cardiovascular disease - a systematic review / [Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J.] // *Environ Health Perspect.* – 2007. - Vol. 115, N 3. – P. 472-482.
359. Lead exposure in pregnant women and newborns: a screening update / [Yazbeck C., Cheymol J., Dandres A.M., Barbéry-Courcoux A.L.] // *Arch. Pediatr.* – 2007. - Vol. 14, N 1. - P. 15 - 19.
360. Levander O.A. Erythrocyte deformability as affected by vitamin E deficiency and lead toxicity // O.A.Levander, S.O.Welsh, V.C.Morris // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – Vol. 355. – P.227.
361. Levander L.C. Effects of arsenic, mercury, thallium and lead on selenium metabolism in rats / L.C. Levander, O.A. Argrett // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1969. – Vol. 14, N2. – P. 308-314.
362. Levander O.A. Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition / O.A. Levander // *Biomed Environ Sci.* - 1997. – N3. - P. 214-219.
363. Levander O.A. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from Cocksackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E / O.A. Levander, M.A. Beck // *Biol. Trace Elem. Res.* - 1997. - Vol. 56. - P. 5-21.
364. Levander O.A. Selenium / O.A. Levander, R.F. Burk // *Present knowledge in nutrition* / Eds. E.E.Ziegler, L.J.Filer. - 7th ed. - N.Y.: Acad. Press, 1998. - P. 320 – 328.
365. Levander O.A. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations / O.A. Levander, P.D. Whanger // *J. Nutr.* – 1996. - Vol. 126. - P. 2427 - 2434.
366. Li L. Detection of mercury-, arsenic-, and selenium-containing proteins in fish liver from a mercury polluted area of Guizhou Province, China / L.Li, G.Wu., J.Sun // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 2008. Vol. 71, N18. – P.1266-1269.
367. Lindh U. Selenium protection against toxicity from cadmium and mercury studied at the cellular level / U. Lindh, A. Danersund, A. Lindvall // *Cellular and molecular biology.* – 1996. - Vol. 42, N.1. – P. 39-48.
368. Litov R.E. Selenium in pediatric nutrition / R.E. Litov, G.F.Jr. Combs // *Pediatrics.* – 1991. – Vol. 87, N3. – P. 339-351.
369. Lockitch G. Clinical significance and analytical concepts / G. Lockitch // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 1989. – Vol. 27, N. 6. – P. 483-541.

370. Lombardi-Boccia Lin H.S. Compost as a soil supplement increases the level of antioxidant compounds and oxygen radical absorbance capacity in ctraberries / H.S. Lombardi-Boccia Lin // J. Agric. Food Chem. – 2003. – Vol. 51, N 23. – P. 6844-6850.
371. Magri J. Lead and other metals in gestational hypertension / J. Magri, M. Sammut, C. Savona-Ventura // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2003. – Vol. 83, N 1. – P. 29-36.
372. Markers of Oxidative Damage and Antioxidant Protection // ILSI Europe Report Series. – Brussels, 2000. – P.16-18.
373. Masters R.D. Heavy metal toxicity, development, and behavior / R.D. Masters, M.J. Coplan, B. Hone // Neurotoxicology. – 2000. – Vol. 21, N 1-2. – 256 p.
374. May J.M., Mendiratta S., Hill K.E. et al. // J. Biol. Chem. – 1997. - Vol. 272, N35. – P. 22607-22610.
375. McCoy K.E.M. Some selenium responses in the rat not related to vitamin E / K.E.M. McCoy, P.H. Weswig // J. Nutr. – 1969. - Vol. 98. – P. 383-389.
376. Mechanisms of selenium methylation and toxicity in mice treated with selenocystine / [Hasegawa T., Mihara M., Nakamuro K. Sayato Y.] // Arch. Toxicol. – 1996. Vol. 71, N 1-2. – P. 31-38.
377. Metabolic studies of ⁷⁵Se selenocystine and ⁷⁵Se selenomethionine in the rat / [Thomson C.D., Robinson B.A., Stewart R.D.H., Robinson M.F.] // Br.J.Nutr. – N 34. – P. 501-509.
378. Miller K. // N. Z. J. Sci. – 1971. – Vol. 14, N2. – P. 354-363.
379. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis / [Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al.] // J.A.M.A. – 2007. - Vol. 297, N 8. - P. 842 - 857.
380. Moxon A.L. Selenium poisoning / A.L. Moxon, M.A. Rhian // Physiol. Rev. – 1943. – Vol.23. – P. 305.
381. Moyad M.A. Results and lessons from clinical trials using dietary supplements for cancer: direct and indirect investigations / M.A. Moyad // Semin. Urol. Oncol. – 2001. - Vol. 19, N 4. - P. 232-246.
382. Moyad M.A. Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer: evidence or embellishment? / M.A. Moyad // Urology. – 2002. - Vol. 59, N 4, Suppl 1. – P. 9-19.
383. Mozier N.M. S-adenosyl-L-methionine: thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism / N.M. Mozier, K.P. McConnell, J.L. Hoffman // J.Biol. Chem. – 1988. – Vol. 263. – P. 4527-4531.

384. Murray K.S. Heavy metals in an urban watershed in southeastern Michigan / K.S. Murray, D.T. Rogers, M.M. Kaufman // J. Environ. Qual. -2004. - Vol. 33, N 1 -P.163-172.
385. National integrated programmes on environment and health in Countries in Central and Eastern Europe (CCEE) / [Coggon D., Goldsmith J., Jedrychowski W. et al.] - М.: РосРИАЦ Госком. санэпиднадзор России, 1994. – 230 с.
386. National Research Council recommended dietary allowances. - 9th ed. - National Academy Press, 1980.
387. Nawrot T.S. An epidemiological reappraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta analysis / T.S. Nawrot, L. Thijs, E.M. Den Hond // J. Human. Hypertens. – 2002. – Vol. 16. – P. 167-179.
388. No evidence for an impact of selenium supplementation on environment associated health disorders - a systematic review / [Lacour M., Zunder T., Restle A., Schwarzer G.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2004. - Vol. 207, N 1. - P. 1 - 13.
389. Noack-Füller G. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men / G. Noack-Füller, C. De Beer, H. Seibert // Andrologia. – 1993. – Vol. 25, N 1. – P. 7-12.
390. Noël B. Autoimmune disease and other potential side-effects of statins / B. Noël // Lancet. – 2004. - Vol. 363, N 9. - P.42-47.
391. Nolmberg R.E. Interrelationships of selenium, cadmium and arsenic in mammalian teratogenesis / R.E. Nolmberg, V.H. Fern // Arch. Environ. Health. – 1969. – Vol. 18. – P. 873-875.
392. Nutritional and toxicological importance of macro, trace, and ultra-trace elements in algae food products / [Dawczynski C., Schäfer U., Leiterer M., Jahreis G.] / J. Agric. Food. Chem. – 2007. - Vol. 55, N 25. – P.10470-10475.
393. Olinesen R., Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity / R. Olinesen, S. Nita // Rev. Roum. Biochem. – 1973. - Vol. 210. – 119 p.
394. On supplementing the selenium intake of New Zealanders. II. Prolonged metabolic experiments with daily supplements of selenomethionine, selenite and fish / [Robinson M.F., Rea H.M., Friend G.M. et al.] // Br. J. Nutr.- 1978. – Vol. 39, N 3.- P. 589-600.
395. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function / [Obregon M.J., Calvo R.M., Del Rey F.E., de Escobar G.M.] // Endocr. Dev. – 2007. - Vol. 10. - P. 86 - 98.
396. Osman M. Biological potency of selenium from sodium selenite, selenomethionine, selenocysteine in the chick / M. Osman, J.D. Latshaw // Poultry Sci. – 1976. – Vol. 55. – P. 987.

397. Ostadalova I. Delimination of the period of sensitivity to the cataractogenic action of selenite in rats / I. Ostadalova, A. Babicky // *Physiol. Bohemoslov.* – 1983. – Vol. 32. – P. 324-327.
398. Oxidants, antioxidants, and disease prevention // *ILSI Europe Report Series.* – Brussels, 2000. – P.1-4.
399. Pais I. The Handbook of trace elements / I. Pais, J.B.Jr. Jones. - Boca Ration: St. Luice Press, 1997.
400. Palmer I.S. Toxicity of various selenium derivatives to chick emryos / I.S. Palmer, R.L. Arnold, C.W. Carison // *Poultry Sci.* - 1973. – Vol. 52. – P. 1841-1844.
401. Parkman H. Occurrence and effects of selenium in the environment: a literature review / H. Parkman, H. Hultberg // *Govt Reports Announcements & Index (GRA&I).* – 2003. - Issue 09.
402. Patching S.G. Resent development in selenium metabolism and chemical speciation: a review / S.G. Patching, P.H. Gardiner // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 13, N 4. – P. 193-214.
403. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity / L. Patrick // *Altern. Med. Rev.* – 2003. - Vol. 8, N2. – P. 106-128.
404. Peng A., Yang C., Rui H., Li H. // *J. Yoxicol. Environm. Hlth.* – 1992. – Vol. 35, N2. – P. 79-90.
405. Peplow D. Health risks associated with contamination of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA / D. Peplow, R. Edmonds // *Environ. Geochem. Health.* – 2004. - Vol. 26, N 1. - P. 69 - 79.
406. Perelman A. I. Geochemistry of Epigenesis / A. I. Perelman. - New York, 1967.
407. Petkowski J. Selenium: A growth stimulator or a poison / J. Petkowski // *Bulletin Informacyi Institut Zootechnikiny.* - 1997. – Vol. 35, N 3. – P. 63-69.
408. Popovici D. // *Rev. roum. Med. Ser. Endocr.* – 1987. – Vol. 25, N3. – P. 191-196.
409. Powers S.K. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review / S.K. Powers, L.L. Ji // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1999. - Vol. 31, N 7. - P. 987 - 997.
410. Quantitative selenium metabolism in normal New Zealand women / [Stewart R.D.H., Griffiths N.N., Thomson C.D., Robinson M.F.] // *Br. J. Nutr.* – Vol. 40. – P. 45-54.
411. Quantitative and qualitative aspects of selenium / [Swanson C.A., Reamer D.C., Veillon C. et. al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1983. – Vol. 38, N 2. – P. 169-180.

412. Raghib M.H., Chan W.Y., Rennert O.M. // J. Nutr. 1985. - Vol.116, N 8. – P. 1456-1463.
413. Rainbow P.S. Trace metal bioaccumulation: models, metabolic availability and toxicity / P.S. Rainbow // Rainbow Environ Int. – 2007. – Vol. 33, N 4. – P. 576-582.
414. Rayman M.B. The importance of selenium to human health / M.B. Rayman // Lancet. - 2000. – Vol. 356. – P. 233-241.
415. Rayman M.P. The argument for increasing selenium intake / M.P. Rayman // Proc. Nutr. Soc. – 2002. - Vol. 61, N 2. – P. 203-215.
416. Rebsch C.M. Selenoprotein expression is regulated at multiple levels in prostate cells / C.M. Rebsch, F.J. Penna, P.R. Copeland // Cell. Res. – 2006. - Vol. 16, N 12. - P. 940 - 948.
417. Reichlmayr-Lais A.M. Effects of lead deficiency on lipid metabolism / A.M. Reichlmayr-Lais, M. Kirchgessner // Z Ernahrungswiss. – 1986. - Vol. 25, N 3. – P.165-170.
418. Relationship between selenium and selected heavy metals concentration in serum of cattle from a non-polluted area / [Tomza-Marciniak A., Pilarczyk B., Bąkowska M. et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2011. Vol. 144, N 1-3. – P. 517-524.
419. Report on health status of residents in areas with industrial, mining or military sites in Sardinia, Italy / [Biggeri A., Lagazio C., Catelan D. et al.] // Epidemiol. Prev. – 2006. - Vol. 30, N 1, Suppl. 1. – P. 5-95.
420. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men / [Telisman S., Colak B., Pizent A. et al.] // Environ. Res. – 2007. - Vol. 105, N 2. - P. 256 - 266.
421. Retrospective study of concentration levels of Pb, Cd, Cu and Se in serum of the Czech population in time period 1970-1999 / [Benes B., Spevackova V., Cejchanova M. et al.] // Cent. Eur. J. Public. Health. – 2001. – Vol. 9, N 4. - P. 190-195.
422. Rimerman R.A. Metabolic interactions of selenium with heavy metals / R.A. Rimerman, D.R. Buhler, P.D. Whanger // Biochemical Effects of Environmental Pollutants. – 1977. – P. 377-396.
423. Rosenfeld I. Selenium geobotany, biochemistry, toxicity and nutrition / I. Rosenfeld, O.A. Beath. – 1964. - New York: Academic Press. - 411 p.
424. Rukgauer M., Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults / M. Rukgauer, J. Klein, J.D. Kruse-Jarres // J. Trace Elem. Med. Biology. - 1997. - Vol.11, N 2. - P. 92-98.
425. Salbe A.D. Selenium content of rat hair, nails and other tissues as affected by concurrent exposure to toxic elements / A.D. Salbe,V.C. Morris, O.A. Levander // Nutr. Res. -1993. – Vol. 13. – P.31-36.

426. Salonen J.T. Trace metal imbalances, oxidative stress and chronic disease / J.T. Salonen // Proc. 7th Nordic Symposium «Trace elements in human health and disease». – Espoo, 1999. – P. 37.
427. Sakamoto M. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population / M.Sakamoto, K.Murata, M.Kubota // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2010. – Vol. 73, N1. P.1-6.
428. Sanz-Alaejos M. Urinary selenium concentration / M. Sanz-Alaejos, C. Diaz-Romero // *Clin-Chem.* – 1993. – Vol. 39, N10. – P. 2040-2052.
429. Sayato Y. Selenium methylation and toxicity mechanism of selenocystine / Y. Sayato, K. Nakamuro, T. Hasegawa // *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* – 1997. – Vol. 117, N 10-11. – P. 665-672.
430. Schoene N.W., Morris V.C., Levander O.A. // *Fed. Proc.* – 1984. – Vol. 43, N3. – P. 477.
431. Schrauzer G.N. Commentary: nutrition selenium supplements: product types, quality and safety / G.N. Schrauzer // *J. Am. College. Nutr.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1 - 4.
432. Schroeder H.A., Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats / H.A. Schroeder, M. Mitchener // *Arch. Environ. Health.* – 1971. – Vol. 23, N 2. – P. 102-106.
433. Schroeder H.A. Essential trace metals in man: selenium / H.A.Schroeder, D.V.Frost, J.J.Balassa // *J. chron. Dis.* – Vol. 23. – P. 227-243.
434. Schwarz K. Factor 3 activity of selenium compounds / K. Schwarz, C.M. Foltz // *J. Biol. Chem.* – 1958. - Vol. 233. – P. 245-251.
435. Schwarz K. Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration / K. Schwarz, C.M. Foltz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. - Vol. 79. – P. 3292-3293.
436. Selenium / [Barbezat G.O., Casey C.E., Reasbeck P.G. et al.] // *Absorption and malabsorption of mineral nutrients.* – New York, 1984. – P.231-258.
437. Selenium biotransformations in an insect ecosystem: effects of insects on phytoremediation / [Vickerman D.B., Trumble J.T., George G.N. et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2004. - Vol. 38, N 13. - P. 3581 - 3586.
438. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants / [Shamir R., Sammour R.N., Diamond E. et al.] // *Clin. Nutr.* - 2003. - Vol.22, N 1. - P. 33-34.
439. Selenium content of commercial formula diets / [Zabel N.L., Harland J., Gormican A.T., Ganther H.E.] // *Am. J. clin. Nutr.*- 1978. – N 31.- P. 850-858.

440. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects / [Vanderpas J.P., Contempre B., Duale N.L. et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1993. – N57. – P. 271-275.

441. Selenium dependent and selenium non-dependent GSHx in the patients suffering from Balkan endemic nephropathy / [Grubor-Lajsic G., Djordjevic B.V., Jovanovic-Galovic A. et al.] // *Selenium in geochemistry, biology and medicine: Proc. Int. Symp.* – 1996. – P. 69.

442. Selenium in critical illness / [Geoghegan M., McAuley D., Eaton S., Powell-Tuck J.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2006. - Vol. 12, N 2. – P. 136-141.

443. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? / [Kantola M., Purkunen R., Kröger P. et al.] // *Environ. Res.* – 2004. - Vol. 96, N 1. - P. 51-61.

444. Selenium level in the environment and the population of Zhoukoudian area, Beijing, China / [Li N., Gao Z., Luo D. et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2007. - Vol. 381, N 1-3. - P. 105-111.

445. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial / [Reid M.E., Duffield-Lillico A.J., Garland L. et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11, N11. – P. 1285-1291.

446. Selenium, apoptosis, and colorectal adenomas / [Connelly-Frost A., Poole C., Satia J.A. et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. - Vol. 15, N 3. – P. 486-493.

447. Selenium, glutathione peroxidase, peroxides and platelet functions / [Vitoux D., Chappuis P., Arnaud J. et al.] // *Ann Biol Clin Paris.* – 1996. - Vol. 54, N 5. - P. 181-187.

448. Selenium. WHO working group. Environmental Health Criteria. – 1987. – Vol. 58 - 306 p.

449. Selenium-dependent glutathione peroxidase – G1 is a major glutathione peroxidase activity in the mucosal epithelium of rodent intestine / [Esworthy R.S., Swiderek K.M., Ho Y.S., Chu F.F.] // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1381. – P. 213-226.

450. Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation / [Traulsen H., Steinbrenner H., Buchczyk D.P. et al.] // *Free Radic. Res.* – 2004. - Vol. 38, N 2. - P. 123-128.

451. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus / [Navarro-Alarcon M., Lopez G., De La Serrana H. et al.] // *Science Total Environment.* – 1999. – Vol. 228, N 1. – P. 79-85.

452. Serum fatty acid, apolipoproteins, selenium and vitamins antioxidants and risk of death from coronary artery disease / [Salonen J.T., Salonen R., Penttilla I. et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 56. – P. 226-231.

453. Serum selenium concentration of a healthy northwest Spanish population / [Torra M., Rodamilans M., Montaro F. et al.] // Biol. Trace Elem Res. – 1997. – Vol.58, N1-2. – P. 127-133.
454. Sinha R., El-Bayoumy K. Apoptosis is a critical cellular event in cancer chemoprevention and chemotherapy by selenium compounds / R. Sinha, K. El-Bayoumy // Curr. Cancer. Drug. Targets. – 2004. - Vol. 4, N 1. - P. 13 - 28.
455. Slotnick M.J. Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review / M.J. Slotnick, J.O. Nriagu // Environ. Res. - 2006. - Vol. 102, N 1. - P. 125-139.
456. Speigers G. Dealing with micronutrients with a narrow safety margin / G. Speigers // Probl. Nutrition. – 2002. - Vol. 71, N 1.– P. 28 – 35.
457. Stehbens W.E. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS / W.E. Stehbens // Exp. Mol. Pathol. - 2004. - Vol. 77, N 2. - P. 121-132.
458. St-Germain D.L., Galton V.A. // Thyroid. – 1997. – Vol.7, N 4. – P.655-668.
459. Stowe H.D. Genetic predisposition of pigs to hypo- and hyperselenemia / H.D. Stowe, E.R. Miller // J. Anim. Sci. – Vol. 60. – P. 200-205.
460. Strain J. Benefits and risks of intake above the RDA: folic acid and selenium J. Strain // Probl. Nutrition. – 2000. – Vol. 69, N 3. – P. 50 – 53.
461. Study of oxidative stress and trace element levels in patients with alcoholic and non-alcoholic coronary artery disease / [Dey Sarkar P., Ramprasad N., Dey Sarkar I., Shivaprakash T.M.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2007. - Vol. 51, N 2. - P. 141-146.
462. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer / [Yoshizawa K., Willett W.C., Morris S.J. et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 1219-1224.
463. Study on the antagonizing effect of selenium on oxide free radical during cardiac muscle ischemia/reperfusion / [Bai H., Huang Y.M., Wang X.Y. et al.] // Chin. Pharm. J. - 1999. - Vol 34. - P. 453-456.
464. Studies of human selenium requirements in China / [Yang G.Q., Zhu L.Z., Liu S. J. et al.] // Selenium in biology and medicine, 3rd Symposium. – 1986.
465. Sunde R.A. OARDC Special Circular. – 1999. – N 167. – P 45-57.
466. Survey of community water supply systems / [McCabe L.J., Symons J.M., Lee R.D., Robeck G.G.] // J. Am. Water Works Assoc. – 1970. – Vol. 62. – P. 670-687.
467. Supplementary selenium influences the response to fatty acid-induced oxidative stress in humans / [Meltzer H.M., Folmer M., Wang S. et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 1997. – Vol. 60, N 1-2. – P. 61-68.

468. Surai Peter F. Selenium in nutrition and health / Peter F Surai. – Nottingham: UniversPress. – 2006. – 973 p.
469. Telisman S. Blood pressure in relation biomarkers of lead, cadmium, copper, zinc, and selenium in men without occupational exposure to metals / S. Telisman, J. Jurasovic, A. Piant // Environ. Res. – 2001. – Vol. 87. – P. 41-52.
470. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in blood of the population in the Czech Republic / [Benes B., Spěváčková V., Smíd J. et al.] // Cent. Eur. J. Public. Health. – 2000. – Vol. 8, N 2. – P. 117-119.
471. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility / [Scott R., MacPherson A., Yates R. et al.] // Br. J. Urol. – 1998. – Vol. 82, N1.
472. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systematic review for a National Institutes of Health state-of-the-science conference / [Huang H.Y., Caballero B., Chang S. et al.] // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145, N 5. – P. 372-385.
473. The protective effect of pretreatment with selenite on the toxicity of dimethylselenide / [Parizek J., Kalouskova J., Korunova V. et al.] // Physiol. Bohemoslov. – 1976. – Vol. 25. – P. 573-576.
474. The protective effect of selenium inorganic forms against cadmium and silver toxicity in mycelia of *Pleurotus ostreatus* / [Serafin Muñoz A.H., Wrobel K., Gutierrez Corona J.F., Wrobel K.] // Mycol Res. – 2007. – Vol. 111, N5. – P. 626-632.
475. The relationship between lead in plasma and whole blood in women / [Smith D., Hernandez-Avila M., Téllez-Rojo M.M. et al.] // Environ. Health Perspect. – 2002. – Vol. 110, N 3. – P. 263-268.
476. The role of zinc in life: a review / [Frassinetti S., Bronzetti G., Caltavuturo L. et al.] // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2006. – Vol. 25, N 3. – P. 597-610.
477. The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure / [Chen C., Yu H., Zhao J. et al.] // Environ Health Perspect. – 2006. – Vol. 114, N 2. – P. 297-301.
478. Thioredoxin reductase activity is decreased by selenium deficiency / [Hill K.E., McCollum G.W., Boeglin M.E., Burk R.F.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 234. – P. 293-295.
479. Thomas T.W. Interactions of environmental toxicants with the TGF signalling pathway: a potential causal mechanism for improving health risk assessment for children / T.W. Thomas, C.A. Kimmel // Birth Defects Res. Part. Clin. Mol. Teratol. – 2004. – Vol. 70, N5. – P. 295.

480. Thompson H.J. Changes in ornithine decarboxylase activity and polyamine levels in response to eight different forms of selenium / H.J. Thompson, C. Ip, H.E. Ganther // J. Inorg. Biochem. – 1991. – Vol. 44, N 4. – P. 283-292.
481. Thompson J.N. Impaired lipid and vitamin E absorption related to atrophy of the pancreas in selenium-deficient chicks / J.N. Thompson, M.L. Scott // J. Nutr. – 1970. - Vol. 100. – P. 797-809.
482. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review / C.D. Thompson // Eur. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol.58. - P.391 - 402.
483. Thomson C.D. Selenium speciation in human body fluids / C.D. Thompson // Analyst. – 1998. – Vol. 123. – P. 827-831.
484. Thomson C.D. Urinary and faecal excretions and absorption of large supplement of selenium as selenite or as selenate / C.D. Thomson, M.F. Robinson // Am. J. clin. Nutr. - 1986. – Vol. 33.- P. 302-303.
485. Thomson C.D. The metabolism of ⁷⁵Se selenite in young women / C.D. Thomson, R.D.H. Stewart // Br. J. Nutr. – 1974. – Vol. 32. - P. 47-57.
486. Thomson G.G. Cooper and selenium interaction in sheep / G.G. Thomson, B.M. Lawson // N. Z. Vet. J. – 1970. – Vol. 18. – P. 79.
487. Thomson J.N. Selenium content of food consumed by Canadians / J.N. Thomson, P. Erdody, D.C. Smith // J. Nutr. - 1975. - Vol. 105. - P.247 - 277.
488. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure / [Satia J.A., King I.B., Morris J.S. et al.] // Ann. Epidemiol. – 2006. - Vol. 16, N 1. – P. 53-58.
489. Trace elements and cardioprotection increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reoxygenation-induced arrhythmias / [Tanguy S., Boucher F., Besse S. et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 1998. – Vol. 12, N1. – P. 28-38.
490. Trace elements in blood and serum of Swedish adolescents: relation to gender, age, residential area, and socioeconomic status / [Barany E., Bergdahl I.A., Bratteby L.E. et al.] // Environ Res. – 2002. – Vol. 89, N 1. – P. 72-84.
491. Trace elements in human nutrition and health. - Geneva: WHO, 1996.- 343p.
492. Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements / [Clark N.A., Teschke K., Rideout K., Copes R.] // Chemosphere.- 2007. – Vol. 70, N 1. – P. 155-164.
493. Trace mineral profile in blood and hair from cattle environmentally exposed to lead and cadmium around different industrial units / [Patra R.C.,

Swarup D., Sharma M.C., Naresh R.] // J. Vet. Med. Physiol. Pathol. Clin. Med. – 2006. – Vol. 53, N 10. – P. 511-51.

494. Traditional and modern Greenlandic food - dietary composition, nutrients and contaminants / [Deutch B., Dyerberg J., Pedersen H.S. et al.] / Sci. Total. Environ. -2007. - Vol. 384, N 1-3. – P. 106-119.

495. Trueba G.P. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer / G.P. Trueba, G.M. Sánchez, A. Giuliani // Front. Biosci. – 2004. - Vol. 9. - P. 2029-2044.

496. Trzcinka-Ochocka M. Assessment of occupational exposure to lead in Poland / M. Trzcinka-Ochocka., M. Jakubowski, G. Raźniewska // Med. Pr. – 2005. - Vol. 56, N 5. - P. 395-404.

497. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? / S.Tubek // Biol. Trace Elem. Res. – 2006. - Vol. 114, N 1-3. – P. 1-5.

498. Unravelling the chronic toxicity of lead: an essential priority for environmental health / [Todd A.C., Wetmur J.G., Moline J.M. et al.] // Environ. Health Perspective. – 1996. – Vol. 104, N 1. – P. 141-146.

499. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails or urine as a surrogate measure of selenium intake / [Longnecker M.P., Stram D.O., Taylor P.R. et al.] // Epidemiology. – 1996. - Vol. 7, N 4. – P. 384-390.

500. Vadhanavikit S. Metabolites of sodium selenite and methylated selenium compounds administered at cancer chemoprevention levels in the rat / S. Vadhanavikit, C. Ip, H.E. Ganther // Xenobiotica. – 1993. – Vol. 23, N 7. – P. 731-745.

501. Vadgama J.V. Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells / J.V.Vadgama, Y.Wu, D.Shen D // Anticancer Res. -2000. – Vol. 20, N 3A. – P. 1391-1414.

502. Van Rij A.M. Selenium deficiency in total parenteral nutrition / A.M. Van Rij, C.D. Thompson, J.M. Lyons // Am. J. Clin. Nutr. – 1986. – Vol. 43. – P. 2076-2085.

503. Van Saun R.J. Maternal and fetal selenium concentrations and their interrelationships in dairy cattle / R.J. Van Saun, T.H. Herdt, H.D. Stowe // J. Nutr. – 1989. – Vol. 119, N 8. – P. 1128-1137.

504. Van Vleet J.F. Induction of lesions of selenium-vitamin E deficiency in weanling swine fed silver, cobalt, tellurium, zinc, cadmium, and vanadium / J.F. Van Vleet, G.D. Boon, V.J. Ferrans // Am J Vet Res. – 1981. - Vol. 42, N 5. – P. 789-799.

505. Vanderpas J. Selenium and iodine deficiency as risk factors for goiter and hypothyroidism / J.Vanderpas // The thyroid and environment. – 2000. – P. 25-40.

506. Vanderplas J.B. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire / J.B. Vanderplas, B. Contempre, N.L. Duale // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. - Vol. 52. – P. 1087-1093.

507. Venkateswaran V. Synergistic effect of vitamin E and selenium in human prostate cancer cell lines / V. Venkateswaran, N.E. Fleshner, L.H. Klotz // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2004. - Vol. 7, N 1. - P. 54 - 56.

508. Vizer G. The role of alimentary oxidants and antioxidants in carcinogenesis / G. Vizer, J. Fehér // *Orv Hetil.* – 2001. - Vol. 142, N 30. – P. 1605-1609.

509. Wada O. Trace elements and their physiological roles / O. Wada, H. Yanagisawa // *Nipp. Rinsho.* – 1996. – Vol. 54, N1. – P. 5-11.

510. Wallach J.D. Common denominators in the etiology and pathology of visceral lesions of cystic fibrosis and Keshan disease / J.D. Wallach, M. Lan, W.H. Yu // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1990. – Vol. 24. – P. 189-205.

511. Wang A. Protective effects of selenium against mercury toxicity in cultured Atlantic spotted dolphin (*Stenella plagiodon*) renal cells / A. Wang, D. Barber, C.J. Pfeiffer // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41, N 4. – P. 403-409.

512. Whiteacre M.E., Peroxidative damage in nutritional pancreatic atrophy due to selenium-deficiency in the chick / M.E. Whiteacre, G.F. Combs, R.S. Parker // *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* – 1983. - Vol. 42. – P. 928.

513. WHO. The European Health Report 2002 Regional Office for Europe. WHO Regional Publications European Series, N97. – Copenhagen: 2002. - 167 p.

514. Whole blood mercury and selenium concentrations in a selected Austrian population: does gender matter? / [Gundacker C., Komarnicki G., Zödl B. et al.] // *Sci Total Environ.* – 2006. - Vol. 372, N 1. – P. 76-86.

515. Weissman S.H. Distribution and retention of inhaled selenium acid and selenium metal aerosols in Beagle dogs / S.H. Weissman, R.G. Cuddihy, M.A. Burkstaller // *Trace substances in environmental health. XIII. Columbia, 1979.* – P. 477-482.

516. Wilhelm M. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine / M. Wilhelm, U. Ewers, C. Schulz // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2004. - Vol. 207, N 1. - P. 69 - 73.

517. Wilhelm A. Investigation of the toxicity and toxicokinetics of selenium from the accumulator plant *symphyotrichum spathulatum* (Western Mountain Aster) in sheep / A. Wilhelm. - Logan, Utah, 2010. -127 p.

518. Wilson H.M. Selenium oxide poisoning / H.M. Wilson // *N. C. Med. J.* – 1962. – Vol. 23. – P. 73-75.

519. Wilson H.M. Coupling contaminants with demography: effects of lead and selenium in Pacific common eiders / H.M. Wilson, P.L. Flint, A.N. Powell // *Environ. Toxicol. Chem.* - 2007. - Vol. 26, N 7. - P. 1410 - 1417.
520. Wolfram S. In vivo intestinal absorption of selenate and selenite in rats / S. Wolfram, F. Arduser, E. Scharrer // *J. Nutr.* – 1985. – Vol. 115. – P. 454.
521. Yasumoto K. Vitamin B6 dependence of selenomethionine and selenite utilization for glutathione peroxidase in the rat / K. Yasumoto, K. Iwami, M. Yoshida // *J. Nutr.* – 1979. – Vol. 109, N 5. – P. 760-766.
522. Yuan X. The accumulation effect of lead on DNA damage in mice blood cells of three generations and the protection of selenium / X. Yuan, C. Tang // *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* – 2001. – Vol. 36, N 4. P. 501-508.
523. Zeng H. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion / H. Zeng, G.F. Combs // *J. Nutr. Biochem.* - 2008. - Vol. 19, N 1. - P. 1-7.
524. Zinc-selenium interaction in the rat / [Chmielnicka J., Zareba G., Witasik M., Brzeźnicka E.] // *Biol Trace Elem Res.* – 1988. - Vol. 15. – P. 267-276.
525. Zimmerli B. Selenium status of the Swiss population: Biological effects, requirement and toxicity of selenium / B. Zimmerli, M. Haldimann, R. Sieber // *Mitteilungen Aus Dem Gebiete Der Lebensmitteluntersuchung Und Hygiene.* - 1997. - Vol. 88, N 6.– P.732-754.
526. Zwolak I. Selenium interactions and toxicity: a review / I. Zwolak, H. Zaporowska // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 28, N 1. – P. 31-46.